

Hyperprolaktinämie: Diagnostische Parameter und Therapieverlaufsanalyse eines Patientenkollektivs

Dissertation

**zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Carolin Koeck
geboren am 07. März 1991 in Stollberg/Erz.

Gutachter:

1. PD Dr. med. habil. Wilgard Battefeld, Jena
2. apl. Prof. Dr. med. habil. Ulrich Alfons Müller, Jena
3. Prof. Dr. Dr. med. Christian Jung, Düsseldorf

Tag der Veröffentlichung: 08. Juni 2017

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
BHP	Begleithyperprolaktinämie
BMI	Body-Mass-Index
CRH	Cortikotropin releasing hormone
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
ft4	freies Thyroxin
ft3	freies Trijodthyronin
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
HP	Hyperprolaktinämie
HVL	Hypophysenvorderlappen, Adenohypophyse
IGF-1	Insulin like growth factor 1
IHT	Insulin-Hypoglykämie-Test
LH	Luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomografie
n.s.	nicht signifikant
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PIF	Prolactin inhibitory factors
STH	Somatotropes Hormon, Wachstumshormon
TRH	Thyreotropin releasing hormone
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
T3	Trijodthyronin
V.a.	Verdacht auf
VIP	vasoaktives intestinales Peptid

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	3
2.1 Pathogenese der Hyperprolaktinämie	5
2.2 Klinisches Bild der Hyperprolaktinämie	8
2.3 Diagnostik der Hyperprolaktinämie	8
2.3.1 Diagnostik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz . . .	10
2.4 Therapie der Hyperprolaktinämie	11
3 Zielstellung	14
4 Patienten und Methoden	15
4.1 Patientenkollektiv	15
4.2 Klinische Untersuchung	15
4.2.1 Gesamtkollektiv	15
4.2.2 Prolaktinomkollektiv	16
4.3 Hormondiagnostik und Normbereiche	17
4.3.1 Prolaktinbestimmung	17
4.3.2 Hormonfunktionsdiagnostik des Hypophysenvorderlappens	17
4.3.3 Hormonteste	20
4.3.4 Hormonasseyes	22
4.4 Statistik	23
5 Ergebnisse	24
5.1 Patienten mit einer Hyperprolaktinämie	24
5.1.1 Prolaktinspiegel	26
5.1.2 Klinische Parameter	31
5.2 Erkrankungscharakteristiken und Therapieverlaufsanalyse von Patienten mit einem Prolaktinom	36
5.2.1 Symptomanalyse	37
5.2.2 Prävalenz einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz . .	39
5.2.3 Therapiemethoden	43
5.2.4 Therapieverlauf	45
5.2.5 Prolaktinspiegel im Therapieverlauf	46
5.2.6 Tumorgroße im Therapieverlauf	48

6 Diskussion	50
6.1 Differentialdiagnose einer Hyperprolaktinämie	50
6.2 Erkrankungscharakteristiken und Therapieverlaufsanalyse von Patienten mit einem Prolaktinom	63
7 Schlussfolgerungen	78
Literaturverzeichnis	80
Abbildungsverzeichnis	93
Tabellenverzeichnis	95
Anhang	96
Danksagung	97
Lebenslauf	98
Ehrenwörtliche Erklärung	99

1 Zusammenfassung

Problemstellung: Da eine Vielzahl an Ätiologien in der Entstehung der Hyperprolaktinämie bekannt ist und deren Therapieoptionen von der jeweiligen Ursache abhängen, ist deren Differenzierung wichtig. Um zu einer Reduktion diagnostischer Unsicherheiten beizutragen, war es Ziel dieser Arbeit, mögliche Unterschiede im Prolaktinspiegel sowie bei klinischen Parametern in einem Patientenkollektiv mit einer Hyperprolaktinämie aufzudecken. Eine dieser Differentialdiagnosen stellt das Prolaktinom dar. Dessen Therapiemöglichkeiten haben sich in den letzten Jahrzehnten von operativ zu medikamentös gewandelt, weshalb der zweite Schwerpunkt dieser Arbeit eine Analyse des Behandlungsverlaufs mit besonderer Betrachtung der Evaluation klinisch relevanter Unterschiede zwischen Mikro- und Makroprolaktinomen zum Ziel hatte.

Patienten und Methodik: Es fand eine Prävalenzerhebung von Ätiologien der Hyperprolaktinämie mit einem Vergleich deren Prolaktinspiegel zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung in einem Patientenkollektiv von 207 Patienten, die zwischen 1989 und 2014 in der Abteilung Endokrinologie des Universitätsklinikums Jena vorstellig wurden, statt. Weiterhin wurden die Geschlechtsverteilung sowie das Alter und der BMI bei Diagnosestellung untersucht. Bei den Patienten mit einem Prolaktinom fand im Vergleich von Patienten mit einem Mikro- bzw. Makroprolaktinom die separate Untersuchung der genannten Parameter und die der Prävalenz einer HVL-Insuffizienz sowie die Analyse des Behandlungsverlaufs in Bezug auf Symptomkontrolle, Therapiemethoden, Prolaktinspiegel und Tumorgröße statt.

Ergebnisse: Als Ursache der Hyperprolaktinämie wurde bei 78 (37,7%) Patienten ein Prolaktinom mit einem medianen Prolaktinspiegel von 5617 mU/l [81–317350], welcher mit $p < 0,0001$ signifikant höher lag als jener der Patienten mit anderen Diagnosen, festgestellt. Die medianen Serumkonzentrationen der folgenden Ätiologien des Patientenkollektivs ergaben keine wesentlichen Unterschiede: 765 mU/l [3823476] bei den 39 (18,8%) Patienten mit einem HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie, 722 mU/l [64-5425] bei den 39 (18,8%) Patienten mit einer idiopathischen Hyperprolaktinämie, 849 mU/l [383-3489] bei den 20 (9,7%) Patienten mit einer medikamenteninduzierten Hyperprolaktinämie, 941 mU/l [430-2527] bei den 16 (7,7%) Patienten mit einem parasellären Tumor mit Begleithyperprolaktinämie, 610 mU/l [419-1038] bei den 10 (4,8%) Patienten mit einer primären

Hypothyreose, 935 mU/l [473-2098] bei den 3 (1,4%) Patienten einer anderen hypophysären Erkrankung und 926 mU/l [919-933] bei den 2 (1,0%) Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz. Bei der Geschlechtsverteilung sowie dem mittleren BMI waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen. Der Vergleich des Alters bei Diagnosestellung zeigte, dass die Patienten mit einem Prolaktinom bei Diagnosestellung jünger waren als jene mit einem HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie (42,5 [8-73] vs. 62,0 Jahre [19-82], $p < 0,0001$).

Von den 78 Patienten mit einem Prolaktinom wiesen 49 (62,8%) ein Makroprolaktinom und 29 (37,2%) Patienten ein Mikroprolaktinom auf. Letztere traten häufiger bei Frauen auf (Frauen: 86,2 (n=25) vs. Männer: 13,8% (n=4), $p < 0,01$), wohingegen bei den Makroprolaktinomen eine Gleichverteilung vorlag (Frauen: 51,0 (n=25) vs. Männer: 49,0% (n=24), n.s.). Die Patienten mit einem Mikroprolaktinom waren im Vergleich zu jenen mit einem Makroprolaktinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger (32,0 [19-55] vs. 52,0 Jahre [8-73], $p < 0,0001$) und wiesen seltener Kopfschmerzen (17,2 (n=5) vs. 55,1% (n=27), $p < 0,01$), Sehstörungen (3,4 (n=1) vs. 34,7% (n=17), $p < 0,01$) und HVL-Insuffizienzen (24,1 (n=7) vs. 79,6% (n=39), $p < 0,0001$) auf. Sie erhielten neben der Therapie mit Dopaminagonisten weniger häufig eine operative Tumorentfernung (3,4 (n=1) vs. 36,7% (n=18), $p = 0,001$) sowie eine Radiatio (0 (n=0) vs. 10,2% (n=5), n.s.). Über die mediane Verlaufs-dauer von 6 Jahren [0,2-28,0] konnte die medikamentöse Therapie bei mehr Patienten mit einem Mikroprolaktinom als mit einem Makroprolaktinom beendet werden (50,0 (n=14) vs. 16,7% (n=8), $p < 0,01$). Die Vergleiche der Patientenanzahlen mit normalisierten Prolaktinspiegeln (Mikroprolaktinom: 75,9% (n=22) vs. Makroprolaktinom: 65,3% (n=32), n.s.) und das Ausmaß der Reduktion der Tumorgroße (Mikroprolaktinom: 59,1 [0-100] vs. Makroprolaktinom: 53,0% [0-100], n.s.) ergab keine statistische Signifikanz.

Schlussfolgerungen: Es ließ sich feststellen, dass generell Prolaktinspiegel von über 4000 mU/l wegweisend für die Diagnose eines Prolaktinoms sind. Bei der Differentialdiagnostik hypophysärer Raumforderungen sprechen Werte von mehr als 2000 mU/l für dieses Adenom. Niedrigere Serumkonzentrationen lassen keine Differenzierung der Ätiologie zu. Makroprolaktinome wiesen im Vergleich zu Mikroprolaktinomen deutlich häufiger Komplikationen und ein teilweise schlechteres Therapieansprechen auf.

2 Einleitung

Prolaktin, eines der vielseitigsten Hormone, spielt sowohl im menschlichen als auch im tierischen Organismus eine wichtige Rolle. So sind bei Wirbeltieren mehr als 85 verschiedene Funktionen beschrieben (Nicoll 1974). Beim Menschen begann die Entdeckung von Prolaktin und seinen Wirkungen bereits 1928 durch Stricker und Grueter, welche den Einfluss von Hormonen des Hypophysenvorderlappens (HVL) auf die Milchsekretion bei Hasen nachwiesen (Stricker und Grueter 1928). 1933 konnte dann erstmals das für die Induktion der Milchsekretion verantwortliche Hormon isoliert werden. Dieses wurde nach den Wörtern „pro“, lateinisch für „für“, und „lac“ aus dem Lateinischen bzw. „galactos“ aus dem Griechischen für „Milch“, als Prolaktin bezeichnet (Riddle, Bates et al. 1932). Ein weiterer wichtiger Schritt für das Verständnis rund um das Hormon gelang 1971 mit der Isolierung von humanem Prolaktin und seiner Abgrenzung zum Wachstumshormon (Lewis, Singh et al. 1971). Anfang der 80er-Jahre kamen mit der Sequenzierung und Klonierung des Prolaktin-Gens neue wissenschaftliche Erkenntnisse hinzu (Cooke, Coit et al. 1980), die ab 1990 durch die Erforschung der Genregulation (Rosenfeld 1991) und Aufklärung der Struktur und Zuordnung des Prolaktin-Rezeptors erweitert wurden (Kelly, Djiane et al. 1991).

Nach heutigem Kenntnisstand stimuliert Prolaktin beim Menschen die Proliferation des Milchdrüsengewebes der weiblichen Brustdrüse während der Schwangerschaft und sorgt im Anschluss an diese für die Induktion und Aufrechterhaltung der Laktation (Rabe, Reisch et al. 2013). Darüber hinaus zeigt sich die Vielseitigkeit des Hormons mit weiteren spezifischen Einflüssen auf die Immunmodulation, Osmoregulation und Verhaltensmodifikation. Auf menschliche und tierische Zellen kann Prolaktin sowohl mitogen als auch morphogen und sekretionssteigernd wirken (Marano und Ben-Jonathan 2014). Diese Vielfalt lässt sich unter anderem auf strukturelle Unterschiede des Prolaktins und auf verschiedene Produktionsorte zurückführen. Der Hauptteil des Hormons wird in den laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet, aber auch Gewebe wie die Dezidua, das Brustdrüsengewebe, die Haut, die Prostata sowie Zellen des Immunsystems sind dazu im Stande (Marano und Ben-Jonathan 2014).

In der vorliegenden Arbeit ist das hypophysär gebildete Prolaktin Gegenstand der Untersuchung, weshalb es von Bedeutung ist, seine Regulation

zu verstehen. Es unterliegt in seiner Serumkonzentration einem geringen zirkadianen Tag-Nacht-Rhythmus, grundsätzlich wird jedoch von einer relativ kontinuierlichen Sezernierung der Hypophyse ausgegangen (Weitzman, Boyar et al. 1975), wobei Frauen im Durchschnitt höhere Spiegel als Männer aufweisen (Yamaji, Shimamoto et al. 1976). Der Prolaktinspiegel ist dabei keine statische Größe, sondern wird physiologisch durch folgende Faktoren erhöht (Rabe, Reisch et al. 2013):

- Schwangerschaft, mit einem Anstieg ab der achten Schwangerschaftswoche
- Stillen
- zyklusabhängig während der Lutealphase
- Koitus
- beim Schlaf
- psychischer und physischer Stress (z. B. Operationen)
- körperliche Anstrengung
- Nahrungsaufnahme

Im Gegensatz zu den anderen hypophysären Hormonen wird die Prolaktinsekretion nicht durch ein Releasinghormon des Hypothalamus gesteuert, sondern durch Prolaktin-hemmende (PIF) und -freisetzende Faktoren. Der wichtigste PIF ist Dopamin, welcher im Hypothalamus produziert wird und über die Venen des Hypophysenstiels zur Hypophyse gelangt. Dort entfaltet es seine Wirkung über die D2-Rezeptoren der laktotrophen Zellen (Mah und Webster 2002). Einen stimulierenden Effekt auf die Prolaktinsekretion besitzen sowohl das TRH (Noel, Dimond et al. 1974) als auch das VIP (Nagy, Mulchahey et al. 1988), wobei deren genaue physiologische Bedeutung dabei noch unbekannt ist. Zusätzlich ließ sich bei weiteren Faktoren ein Zusammenhang mit einer pathologischen Erhöhung der Prolaktinspiegel und damit zu einer chronischen Hyperprolaktinämie sichern.

2.1 Pathogenese der Hyperprolaktinämie

Definitionsgemäß ist eine Hyperprolaktinämie (HP) eine Erhöhung des Prolaktinspiegels über einen Referenzwert, welcher in der Literatur für Frauen meist mit 25 ng/ml ($\hat{=}$ 530 mU/l) und für Männer mit 20 ng/ml ($\hat{=}$ 424 mU/l) angegeben wird (Halperin Rabinovich, Camara Gomez et al. 2013).

Ätiologisch besonders bedeutsam sind dabei die Hypophysenvorderlappadenome mit einer Proliferation der laktotrophen Zellen und autonomer Prolaktinsekretion. Diese werden als Prolaktinome bezeichnet und stellen, je nach Literaturangabe, mit 25 - 40% einen entscheidenden Anteil der Adenome der Hypophyse dar (Mah und Webster 2002; Casanueva, Molitch et al. 2006). Im überwiegenden Anteil der Fälle sind dies benigne Tumore. Maligne Prolaktinome hingegen stellen eine Rarität dar (Trivedi, Gupta et al. 2010). Neben diesen reinen prolaktinproduzierenden Adenomen treten auch in wenigen Fällen gemischtzellige Tumore auf, die aufgrund der gemeinsamen Vorläuferzelle von laktotrophen und somatotrophen Zellen vor allem zu einer erhöhten Ausschüttung von Wachstumshormon (STH) führen und als STH-Prolaktinome bezeichnet werden (Lania, Ferrero et al. 2010).

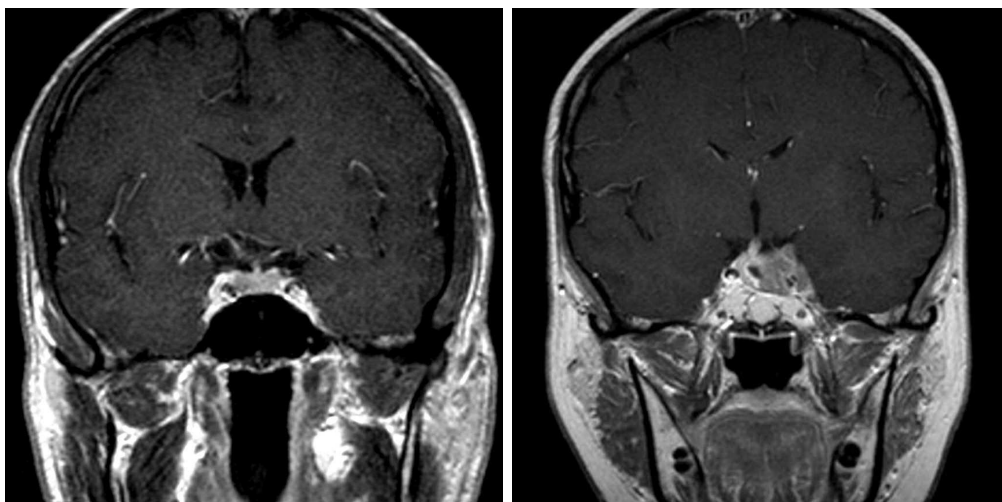


Abbildung 1: MRT eines Mikroprolaktinoms (links) und eines Makroprolaktinoms (rechts)

Quelle: Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena

Die Einteilung der Adenome erfolgt entsprechend ihrer Größe in Mikroprolaktinome (< 10 mm) und Makroprolaktinome (≥ 10 mm) (siehe Abb.1). Ob diese jedoch zwei Stadien derselben Erkrankung mit einer Korrelation zwi-

schen Erkrankungsdauer und Tumorgröße darstellen oder es sich um zwei verschiedene Verlaufsformen des Prolaktinoms handelt, wird kontrovers diskutiert (Delgrange, Trouillas et al. 1997). Dennoch sind einige Unterschiede in Bezug auf klinische Parameter, Symptomatik und Therapieverlauf zwischen den beiden Tumorgruppen in zahlreichen Studien beschrieben, die in der Diskussion dieser Arbeit näher beleuchtet werden.

Ein weiterer Pathomechanismus, der einer Hyperprolaktinämie zugrunde liegen kann, ist eine verringerte hypothalamische Hemmung der Prolaktinsekretion. Ursächlich dafür kann eine gestörte Bildung von Dopamin in den hypothalamischen Zentren oder die Kompression des Hypophysenstiels mit seinem venösen System mit daraus folgender Behinderung des Transports von Dopamin sein. Daraus resultiert eine Verringerung der hemmenden Wirkung von Dopamin an den laktotrophen Zellen und nachfolgend eine erhöhte Sekretion von Prolaktin (Randall, Scheithauer et al. 1983), welche bei Werten über dem Normbereich als BHP bezeichnet wird. Diese Mechanismen können bei vielen verschiedenen intra- und para- bzw. suprasellären Prozessen beobachtet werden. Am häufigsten lassen sich hormoninaktive Hypophysenvorderlappenadenome finden (Gspöner, De Tribolet et al. 1999; Karavitaki, Thanabalasingham et al. 2006). Aber auch bei parasellär wachsenden Tumoren, mit den Kraniopharyngeomen (Kapcala, Molitch et al. 1980) und Meningeomen (Randall, Scheithauer et al. 1983) als häufigste Vertreter, sowie bei anderweitig raumfordernden Prozessen wie einer Empty Sella, hypophysennahen Aneurysmen und einer chronische Hypophysitis wird der genannte Pathomechanismus als Ursache einer möglichen Begleithyperprolaktinämie angenommen (Randall, Scheithauer et al. 1983; Kamel, Ilgin et al. 1999).

Neben der verminderten Hemmung der Prolaktinsekretion kann auch deren vermehrte Stimulation erhöhte Serumspiegel auslösen. Da TRH diese Wirkung besitzt, kann dessen vermehrte Sekretion bei einer primären Hypothyreose zu einer chronischen Hyperprolaktinämie führen (Goel, Kahkasha et al. 2015).

Ein weiteres internistisches Krankheitsbild, bei welchem erhöhte Prolaktinpiegel beschrieben wurden, ist die chronische Niereninsuffizienz. Vor allem bei Patienten mit einer terminalen Insuffizienz kann eine Hyperprolaktinämie beobachtet werden (Niemczyk, Niemczyk et al. 2012). Als Ursache dessen werden eine herabgesetzte metabolische Clearance-Rate und eine gestörte dopaminerge Hemmung an den laktotrophen Zellen der Hypophyse diskutiert (Sievertsen, Lim et al. 1980).

Weiterhin können Medikamente, die in das dopaminerge System des Hypothalamus eingreifen oder antagonistisch am D2-Rezeptor der laktotrophen Zellen wirken, eine Hyperprolaktinämie auslösen (siehe Tab. 1) (Molitch 2005). Sehr häufig wird dies bei einer Vielzahl der Antipsychotika sowie Vertretern der Antidepressiva und Prokinetika beobachtet (Voicu, Medvedovici et al. 2013).

Können ein Prolaktinom sowie jede weitere Ursache eines erhöhten Prolaktinspiegels ausgeschlossen werden, wird dies als idiopathische Hyperprolaktinämie bezeichnet.

Tabelle 1: Medikamente, die eine Hyperprolaktinämie verursachen können

Antipsychotika
Typische – Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthene
Atypische – Risperidon, Molindon, Olanzapin, Quetiapin
Antidepressiva
Trizyklische – Clomipramin, Amitryptilin, Desipramin
MAO-Hemmer – Pargylin, Clorgylin
Prokinetika
Metoclopramid, Domperidon
Antihypertensiva
Verapamil, α -Methyldopa, Reserpin
Andere
Estrongenpräparate
Opiate, Kokain

2.2 Klinisches Bild der Hyperprolaktinämie

Eine Hyperprolaktinämie führt zur Hemmung der pulsatilen GnRH-Ausschüttung aus dem Hypothalamus mit nachfolgender Veränderung der Sekretionsmuster von LH und FSH aus der Hypophyse. Dies führt zu einer verminderten Synthese der Sexualhormone in den Gonaden und resultiert in einem hypogonadotropen Hypogonadismus (Molitch 2000). Zusammen mit der Hyperprolaktinämie führt dieser zu in Abbildung 2 dargestelltem klinischen Bild (Halperin Rabinovich, Camara Gomez et al. 2013):

♀	♂
<ul style="list-style-type: none">• Oligomenorrhoe• Amenorrhoe• Galaktorrhoe• Libidostörungen	<ul style="list-style-type: none">• Libidostörungen• Erektile Dysfunktion• Oligospermie• Galaktorrhoe• Gynäkomastie

Abbildung 2: Geschlechtsspezifische Symptome einer Hyperprolaktinämie

Neben den hormonell bedingten Symptomen können bei Raumforderungen wie einem HVL-Adenom auch Kopfschmerzen und Gesichtsfeldeinschränkungen durch Kompression der Sehbahn auftreten. Je nach Schädigungslokalisation kommt es zu verschiedenen Ausfällen des Gesichtsfeldes. Am häufigsten tritt aufgrund einer Kompression des Chiasma opticum eine heteronyme bitemporale Hemianopsie auf, die zusammen mit einer Visusreduktion und ein- oder beidseitiger Optikusatrophie als Chiasmasyndrom bezeichnet wird (Ogra, Nichols et al. 2014).

2.3 Diagnostik der Hyperprolaktinämie

Bei Verdacht auf eine Hyperprolaktinämie werden die Prolaktinspiegel im Serum des Patienten gemessen, wobei deren Höhe aufgrund variierender Angaben in der Literatur nur einen begrenzten Rückschluss auf die zugrunde liegende Ätiologie erlaubt. Zusätzlich sind auch Fehlerquellen in der La-

bormethodik beschrieben. So kann es beim sogenannten „Hook-Effekt“ infolge stark erhöhter Prolaktinspiegel zur Absättigung der Antikörper in den angewandten Testverfahren und damit zu falsch niedrig gemessenen Konzentrationen kommen. Um diese zu vermeiden, wird bei Unklarheit eine Wiederholung der Messung in einer 1:100 Verdünnung durchgeführt (Frieze, Mong et al. 2002).

Umgekehrt können stark erhöhte Prolaktinspiegel gemessen werden, welche lediglich auf eine Makroprolaktinämie zurückzuführen sind. Bei dieser liegt ein überwiegender Anteil der Prolaktinisoform big-big bzw. Makroprolaktin (Molekülmasse 150-160 kDa) im Blut vor (Jackson, Wortsman et al. 1985), welche durch einen Komplex aus dem normalerweise vorherrschenden nativen bzw. little Prolaktin und einem Prolaktin spezifischen Immunglobulin G gebildet wird (Cavaco, Leite et al. 1995). Bei dieser Isoform wird eine verminderte biologische Aktivität angenommen, welche das wesentlich seltenere Auftreten von Symptomen bei Patienten mit einer Makroprolaktinämie erklärt (Glezer, Soares et al. 2006). Diese lässt sich jedoch bei 15-35% der Patienten mit einer Hyperprolaktinämie finden und kann bei einer zufällig entdeckten hypophysären Raumforderung fälschlicherweise in der Diagnose eines Prolaktinoms resultieren (Gibney, Smith et al. 2005). In diesen Fällen führt eine Re-Evaluation der Proben mittels Polyethylenglykol-Präzipitation zu einer Detektion der Makroprolaktinämie (Shimatsu und Hattori 2012), die aufgrund der Symptomarmut meist nicht behandlungsbedürftig ist.

Neben einer Blutuntersuchung kommt als weiterführende Diagnostik der Hyperprolaktinämie vorrangig eine Magnetresonanztomografie (MRT) zur Anwendung. Diese dient dem Ausschluss bzw. Nachweis einer hypophysären bzw. sellanahen Raumforderung. Weiterhin sind ein wichtiger Bestandteil der Differentialdiagnostik die Medikamentenanamnese des Patienten sowie die Berücksichtigung von möglichen Grunderkrankungen, vor allem beim Vorliegen von zusätzlichen Symptomen.

Wurde ein HVL-Adenom diagnostiziert, ist zusätzlich eine weiterführende Diagnostik nötig. Bestandteile dieser sind Untersuchungen des Gesichtsfeldes, vor allem bei Makroadenomen, zur Evaluation einer möglichen Kompression des Chiasma opticum (Casanueva, Molitch et al. 2006). Zur Komplettierung der Untersuchung ist weiterhin eine Funktionsdiagnostik des HVL erforderlich, da eine hormonelle Insuffizienz häufige Folge des Tumors oder dessen Behandlung ist und Studien zufolge Patienten mit einer unzurei-

chenden hypophysären Funktion eine erhöhte Mortalität aufweisen (Rosen und Bengtsson 1990; Bates, Van't Hoff et al. 1996; Tomlinson, Holden et al. 2001).

2.3.1 Diagnostik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Bei einer HVL-Insuffizienz kann ein kompletter Ausfall aller Hormonachsen (Panhypopituitarismus) oder eine teilweise beeinträchtigte Sekretion der HVL-Hormone (Partialinsuffizienz) vorliegen. Die Diagnostik erfolgt über die Bestimmung von verringerten basalen Hormonen des HVL in Zusammenhang mit den entsprechenden peripheren Hormonen. Eine zirkadiane Rhythmik, sowie pulsatile und situationsabhängige Ausschüttungen sind ursächlich für Schwankungen einiger basaler Hormonkonzentrationen, weshalb Einzelhormonbestimmungen oftmals nicht aussagekräftig genug sind und die Durchführung von Funktionstests erforderlich ist (Schneider, Aimaretti et al. 2007).

Beim Vorliegen eines Prolaktinoms ist bei der Untersuchung der HVL-Funktionen in Bezug auf die gonadale Achse eine Besonderheit zu beachten: Eine verminderte Sekretion des luteinisierenden (LH) und des folikelstimulierenden Hormons (FSH) kann sowohl aufgrund einer Schädigung der Hypophyse oder ihres Stiels durch das Adenom wie auch als Resultat der Hyperprolaktinämie auftreten. In beiden Fällen findet die Diagnostik über verminderte Konzentrationen von LH und FSH sowie der Sexualhormone, Estradiol bei Frauen und Testosteron bei Männern, in Zusammenhang mit der Klinik eines Hypogonadismus statt (Schneider, Aimaretti et al. 2007). Weiterführend kann ein Gonadotropin-Releasinghormon-Test (GnRH-Test) durchgeführt werden, welcher die Gonadotropinreserven überprüft. Dieser findet aufgrund der geringen zusätzlichen Informationen meist nur sehr selten Anwendung (Prabhakar und Davis 2008).

Im Gegensatz dazu ist ein Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter klinisch wenig auffällig. Eine alleinige Bestimmung von STH ist aufgrund seiner pulsatilen Ausschüttung wenig aussagekräftig. Ebenso bestehen Unsicherheiten bei der Messung des von STH stimulierten Insulin-like growth factors 1 (IGF-1), da sich teilweise, trotz einer somatotropen Insuffizienz, diese Hormonkonzentrationen im Normbereich befinden (van Aken und Lamberts 2005). Somit kommt zur Diagnostik vorrangig der Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT) zur Anwendung. Dieser dient, über eine Hypoglykämie induzierte Stressreaktion, der Überprüfung der STH-Reserve sowie ebenso

der Stimulierbarkeit der gesamten hypothalamisch-hypophysär-adrenergen Achse (Tuchelt, Dekker et al. 2000).

Die Diagnostik dieser Hormonachse stellt einen wichtigen Aspekt dar, da ein aufgrund der verminderten ACTH-Sekretion entstehender Cortisolmangel in Stresssituationen lebensgefährlich sein kann (van Aken und Lamberts 2005). Für erste Rückschlüsse auf eine Funktionsstörung der adrenergen Achse wird eine Messung des morgendlichen Cortisolspiegels durchgeführt. Zur Abklärung von Grenzbefunden findet häufig der IHT Anwendung, wobei ebenso weitere Testverfahren zur Verfügung stehen (Schneider, Aimaretti et al. 2007).

In der Diagnostik der sekundären thyroidalen Insuffizienz spielt die Nutzung von Funktionstests eher eine untergeordnete Rolle. Zwar kann der Thyreotropin-Releasinghormon-Test (TRH-Test) zur Überprüfung der Stimulierbarkeit des Thyroidea stimulierenden Hormons (TSH) angewandt werden, aber aufgrund möglicher falsch negativer Ergebnisse wird dieser nur selten durchgeführt. Oftmals kann die Diagnose bereits über niedrige basale Konzentrationen von freiem Thyroxin (fT4) in Zusammenhang mit niedrigen oder normalen TSH-Werten gestellt werden (Franklin 1997).

2.4 Therapie der Hyperprolaktinämie

Die Behandlung der Hyperprolaktinämie hängt von deren Genese ab und sollte je nach Symptomatik adäquat gewählt werden. So genügt oftmals die Therapie einer zugrundeliegenden Grunderkrankung bzw. bei HVL-Adenomen oder Tumoren in räumlicher Nähe zur Hypophyse die operative Entfernung dieser, um ein Sinken der Prolaktinspiegel zu erreichen.

Patienten mit einem prolaktinproduzierenden HVL-Adenom benötigen jedoch in der Regel eine spezifische Behandlung. Lediglich bei asymptomatischen Mikroprolaktinomen kann Richtlinien zufolge individuell auch eine alleinige Beobachtung des Tumors in Erwägung gezogen werden (Casanueva, Molitch et al. 2006; Halperin Rabinovich, Camara Gomez et al. 2013).

Das Ziel der Behandlung besteht in einer Senkung der Prolaktinspiegel mit einem Rückgang klinischer Symptome, einer Reduktion der Tumorgroße, sowie der Verhinderung eines Rezidivs (Halperin Rabinovich, Camara Gomez et al. 2013). Dafür liegt die erste Wahl bei Dopaminagonisten, welche über die D2-Rezeptoren der laktotrophen Zellen der Hypophyse eine Hemmung der Prolaktinsekretion bewirken und über eine Reduktion der Zellzahl

zu einer Verringerung der Tumormasse führen (Bevan, Webster et al. 1992). Diese Prolaktinspiegel senkende Eigenschaft macht man sich ebenso bei der Therapie der idiopathischen Hyperprolaktinämie zunutze (Crosignani, Ferrari et al. 1982).

Chemisch lassen sich die meisten Dopaminagonisten vom Mutterkornalkaloid (ergoline Derivate) ableiten, wobei auch einige Wirkstoffe mit anderen Grundstrukturen entwickelt wurden. Eine Übersicht über die derzeit in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe zur Therapie des Prolaktinoms zeigt Tabelle 2 (Rabe, Reisch et al. 2013). Bei der Behandlung mit den Dopaminagonisten sollte eine einschleichende Dosierung beachtet werden, da vor allem zu Beginn der Therapie verstärkt Nebenwirkungen auftreten können. Diese betreffen den Magen-Darm-Trakt mit Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Reflux, das Herz-Kreislaufsystem mit orthostatischer Hypotension und Synkopen und zeigen sich in neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen und Schwindel. Ebenso sind Muskelkrämpfe, Psychosen und Manie möglich (Halperin Rabinovich, Camara Gomez et al. 2013). Bei Unverträglichkeit oder Therapieresistenz eines Dopaminagonisten wird empfohlen, auf ein anderes Präparat zu wechseln, wobei mehrere Studien bei Cabergolin die beste Toleranz und Wirksamkeit feststellten (Webster, Piscitelli et al. 1994; Colao, Di Sarno et al. 1997; Verhelst, Abs et al. 1999; Vilar, Freitas et al. 2008).

Tabelle 2: Charakteristik der Dopaminagonisten zur Behandlung des Prolaktinoms

Wirkstoff	Charakteristik	Anwendung	Besonderheit
Bromocriptin	ergolines Derivat	2-3x tgl. Dosis: 1,25-30 mg/Tag	Gabe in der Schwangerschaft möglich
Cabergolin	ergolines Derivat	1-2x wöchl. Dosis: 0,25-2,0 mg/Woche	geringste Nebenwirkungen, beste Wirksamkeit
Lisurid	ergolines Derivat	2x tgl. Dosis: 0,2-2,6 mg/Tag	selten angewandt
Quinagolid	nicht-ergolines Derivat	1x tgl. Dosis: 25-75 µg/Tag	

Nach welchen Kriterien die Medikation beendet werden kann, wird derzeit in der Literatur diskutiert. Einige Autoren geben die Empfehlung, eine Reduktion der Dosis oder ein Absetzen der Medikation bei normalisierten Prolaktinspiegeln über mindestens 2 Jahre sowie keinem nachweisbaren Tumorstest bzw. einer Reduktion der Tumorgroße um mehr als 50% in Erwägung zu ziehen (Casanueva, Molitch et al. 2006; Halperin Rabinovich, Camara Gomez et al. 2013). Generelle Richtlinien dazu sind noch nicht vorhanden, weshalb weiterführende Studien erforderlich sind.

Bei keinem Erreichen der genannten Ziele wird von einer Resistenz gegenüber Dopaminagonisten gesprochen, welche neben einer Intoleranz bzw. Kontraindikation gegenüber der Medikation sowie bei einem Apoplex der Hypophyse oder einer fortbestehenden Kompression des Chiasma opticum eine Indikation zur operativen Entfernung des Prolaktinoms darstellt (Halperin Rabinovich, Camara Gomez et al. 2013). Der dabei standardmäßig benutzte Zugangsweg ist in der Mehrheit der Fälle transsphenoidal und seltener transcraniell (Jane 2004). Ist dadurch keine Remission erreichbar oder liegt eine Kontraindikation gegenüber der Operation vor, besteht die Möglichkeit einer Bestrahlung der Hypophyse in Form einer fraktionierten Radiotherapie oder stereotaktischen Radiochirurgie („Gamma Knife“ Technik). Da jedoch bei einer Radiatio im Vergleich zu den vorher genannten Behandlungsmethoden das Risiko für einen Hypopituitarismus, eine Optikusneuropathie und eine Induktion von Sekundärmalignomen erhöht ist, wird diese Therapiemethode selten eingesetzt und findet eher bei malignen Prolaktinomen Anwendung (Sheplan Olsen, Robles Irizarry et al. 2012).

Zusätzlich zur Behandlung des Adenoms ist eine Therapie bei bestehender HVL-Insuffizienz je nach Hormonausfall nötig. Bei einem Schilddrüsenhormonmangel wird eine Substitution mit L-Thyroxin (Koulouri, Auldin et al. 2011) und bei einer adrenergen Insuffizienz mit Hydrocortison (Howlett 1997) durchgeführt. Bei bestehendem hypogonadotropem Hypogonadismus trotz rückläufiger Hyperprolaktinämie kann bei Frauen Östrogen, unter Umständen zusammen mit Progesteron, bzw. bei Männern Testosteron (Prabha-kar und Shalet 2006) sowie bei diagnostiziertem Wachstumshormonmangel dieses substituiert werden (Attanasio, Bates et al. 2002).

3 Zielstellung

Es ist eine Vielzahl an Ätiologien in der Entstehung einer Hyperprolaktinämie bekannt, die in der Praxis teilweise nur schwer zu unterscheiden ist. Vor allem beim wichtigsten diagnostischen Parameter, dem Prolaktinspiegel, sind Serumspiegel möglich, die unterschiedliche Diagnosen zulassen können. Zur gezielten Behandlung ist jedoch die Kenntnis der genauen Ursache der Hyperprolaktinämie ein entscheidender Faktor. Die Therapie einer der wichtigsten dieser Differentialdiagnosen, das Prolaktinom, hat sich in den letzten Jahrzehnten verändert. Dabei wurde die operative Entfernung als Methode der Wahl von einer medikamentösen Therapie abgelöst, weshalb Therapieverlaufsstudien über längere Zeiträume derzeit Gegenstand der Forschung sind.

Daraus ergeben sich folgende Zielstellungen für die vorliegende Arbeit:

1. Schwerpunkt ist eine differentialdiagnostisch kritische Bewertung der Prolaktinspiegel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit dem Ziel einer möglichen Reduktion diagnostischer Unsicherheiten, welche vor allem bei der Differenzierung hypophysärer Raumforderungen auftreten.

Um die praxisbezogene Relevanz der Diagnose-Differenzierung genauer einschätzen zu können, findet eine Prävalenzerhebung der verschiedenen Ätiologien der Hyperprolaktinämie statt.

In einem weiteren Schritt werden die dokumentierten Patientendaten hinsichtlich leicht erfassbarer klinischer Parameter bewertet und gewichtet. Dabei gilt es zu klären, ob sich sichere differentialdiagnostisch verwertbare Parameter auffinden lassen, die Anhaltspunkte für eine gezielte Diagnostik liefern können.

2. Ein zweiter Schwerpunkt dieser Arbeit ist die separate Evaluation der Diagnostik, des Ausmaßes der Erkrankung und des Therapieverlaufs von Patienten mit einem Prolaktinom. Dabei gilt es differenziert für das Mikro- und Makroprolaktinom klinisch relevante Unterschiede der diagnostischen Parameter und des Therapieverlaufs aufzufinden, aufzuzeigen und in publizierte Daten einzuordnen.

4 Patienten und Methoden

Diese Arbeit ist eine retrospektive Erhebung und Auswertung medizinischer Befunde von Patienten mit einer Hyperprolaktinämie.

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 1989 bis 2014 stellten sich am Universitätsklinikum Jena in der ambulanten und stationären Abteilung der Endokrinologie 207 Patienten mit einer zufällig oder aufgrund von Symptomen entdeckten Hyperprolaktinämie bzw. eines bereits gesicherten Prolaktinoms zur Diagnostik und Therapie vor.

Bei Erstkonsultation wurden bei allen 207 Patienten anamnestische Angaben, klinische Befunde und die entsprechende Labordiagnostik erfasst.

Bei Patienten mit der gesicherten Diagnose eines Prolaktinoms wurden das Ausmaß der Erkrankung, die Therapie und der Erkrankungsverlauf separat evaluiert.

4.2 Klinische Untersuchung

4.2.1 Gesamtkollektiv

Zur Sicherung einer Diagnose wurde bei 191 (92,3%) Patienten der Prolaktinspiegel im Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Universitätsklinikums analysiert und bei Bestätigung einer Hyperprolaktinämie eine Differentialdiagnostik durchgeführt.

Bei 16 (7,7%) Patienten war die Diagnose bereits zur Erstkonsultation auswärtig gesichert. Bei diesen Patienten kamen die Parameter der externen Labordiagnostik sowie die Daten der Bildgebung zur Auswertung.

Zur Abklärung der Differentialdiagnosen der Hyperprolaktinämie erfolgte indikationsgerecht eine Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. bei Kontraindikationen eine Computertomografie (CT) der Hypophyse, wobei sich vier verschiedene Studienkollektive ergaben.

Bei Nachweis einer hypophysären Raumforderung wurde entsprechend der Tumorgroße eine Klassifizierung in ein Mikroadenom (größter Durchmes-

ser < 10 mm) bzw. ein Makroadenom (größter Durchmesser ≥ 10 mm) vorgenommen. Nachfolgend fand eine differenzierte Diagnosezuordnung zum Kollektiv der Prolaktinome oder der hormoninaktiven HVL-Adenome mit Begleithyperprolaktinämie statt. Bei Grenzbefunden war eine klare Diagnosezuordnung erst im Behandlungsverlauf möglich. Kam es im Rahmen der Therapie zu einer Operation der Raumforderung, wurde das entfernte Gewebe histologisch analysiert und die Diagnose entsprechend bestätigt bzw. korrigiert.

In einem dritten Patientenkollektiv wurden paraselläre Tumoren mit einer Begleithyperprolaktinämie erfasst.

Patienten mit unauffälligem MRT-Befund wurden dementsprechend in der vierten Diagnosegruppe der Hyperprolaktinämie ohne Turmornachweis zusammengefasst und entsprechend ihrer Ätiologie klassifiziert.

4.2.2 Prolaktinomkollektiv

Ein zweiter methodischer Ansatz beinhaltete die differenzierte Evaluation des Patientenkollektivs mit einem Prolaktinom.

Folgende Schwerpunkte der Evaluation wurden dabei erfasst:

1. Laborparameter und Klinik der Hormonstörung

- Prolaktinspiegel zum Diagnosezeitpunkt und im Verlauf
- Gonadale Funktion: Zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung und bei der jeweils letzten Konsultation wurden gonadale Störungen sowohl laborchemisch als auch klinisch erfasst. Die klinische Symptomatik beinhaltete die Galaktorrhoe sowie bei Frauen eine Oligomenorrhoe bzw. Amenorrhoe und bei Männern Libidostörung und/oder eine erektile Dysfunktion. Lag eine Störung der gonadalen Funktion vor, so wurde die Funktionsdiagnostik bis zur letzten Konsultation erfasst und das Fortbestehen bzw. die Behebung der Störung bewertet.
- Hormon-Funktionsdiagnostik des HVL zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung: Diagnostik/Ausschluss einer partiellen beziehungsweise kompletten HVL-Insuffizienz sowie die Erfassung der diesbezüglichen Behandlung.

2. Symptomatik der hypophysären Raumforderung

Es wurden die Kopfschmerzsymptomatik sowie Gesichtsfeldeinschrän-

kungen bei Diagnosesicherung und deren Entwicklung im Verlauf der Erkrankung erfasst.

3. Auswertung der Bildgebung

Die mittels MRT ermittelte Tumorgroße zum Diagnosezeitpunkt und im Verlauf wurde im Detail erfasst und bewertet. Hatte sich während des Behandlungsverlaufs die Adenomgröße unter die MRT-Nachweisgrenze von 3 mm verkleinert, wurde dies als vollständige Tumorregression definiert.

4. Therapiemaßnahmen

In die Bewertung gingen alle dokumentierten Therapiemaßnahmen ein: eine medikamentöse Therapie mittels Dopaminagonisten, eine Operation und eine Radiatio, bzw. eine Kombination dieser. Dabei wurden bei einer Dopaminagonistentherapie der spezifische Wirkstoff und die Behandlungsdauer dokumentiert.

4.3 Hormondiagnostik und Normbereiche

4.3.1 Prolaktinbestimmung

Die Bestimmung der Prolaktinkonzentrationen erfolgte im Serum der Patienten, wobei physiologische Ursachen einer Erhöhung der Hormonwerte weitestgehend ausgeschlossen wurden. Ebenso fand kein Einschluss von Patienten mit einer Makroprolaktinämie in diese Untersuchung statt.

Die entsprechenden Referenzwerte der Prolaktinkonzentrationen sind Tabelle 3 zu entnehmen. Um eine Vergleichbarkeit dieser Werte gegenüber anderen Studien herzustellen, sind gemäß geltenden Umrechnungsstandards 21,2 mU/l Prolaktin 1 ng/ml bzw. 1 µg/l Prolaktin gleichzusetzen.

4.3.2 Hormonfunktionsdiagnostik des Hypophysenvorderlappens

Die Beurteilung der Funktion des Hypophysenvorderlappens basierte im Zusammenhang mit dem klinischen Kontext auf der Bestimmung der basalen Hormonspiegelmessungen. Dabei wurden die Hormone folgender Hormonachsen erfasst und entsprechend ihrer Referenzbereiche (siehe Tab. 3) bewertet:

- Gonadotrop: FSH, LH und die Sexualhormone Estradiol bei Frauen bzw. freies und gebundenes Testosteron bei Männern
- Thyreotrop: TSH und die Schilddrüsenhormone fT4, fT3 bzw. T3
- Somatotrop: STH und IGF-1
- Adrenerg: ACTH und Serum-Cortisol im Tagesprofil, wie auch im Serum bzw. Cortisol im 24-Stunden Sammelurin

Bei dem klinischen Verdacht auf eine Insuffizienz einer oder mehrerer Hormonachsen und grenzwertigem Befund der basalen Hormonspiegel wurden Hormonstimulationsteste durchgeführt. Die Funktion der gonadotropen Achse konnte anhand des GnRH-Tests und die thyreotrope Achse durch den TRH-Test überprüft werden. Der IHT wurde zur Beurteilung der somatotropen und adrenergen Hormonachse verwendet. Zur Betrachtung der zu letzt genannten Achse ist wahlweise auch der Metopirontest, ACTH-Test oder Corticotropin-Releasinghormon-Test (CRH-Test) zur Anwendung gekommen. Eine Insuffizienz der jeweiligen Achse wurde deklariert, wenn das basale HVL-Hormon und die dazugehörigen peripheren Hormone unterhalb des Referenzwertes lagen oder sich die basalen Hormonspiegel im Normbereich finden ließen und das hypophysäre Hormon keinen ausreichenden Anstieg nach Stimulation zeigte.

Waren Hormonspiegel der somatotropen Hormonachse erhöht, so erfolgten zum Beweis beziehungsweise zum Ausschluss einer Akromegalie ein STH-Suppressionstest mittels 75 g oralem Glukosetoleranztest (oGTT).

Tabelle 3: Referenzbereiche der Hormonwerte des Universitätsklinikums Jena

Hormonachse	Hormon	Referenzbereich
laktotrophe Achse	Prolaktin ♀	59,0-619,0 mU/l
	Prolaktin ♂	44,0-375,0 mU/l
Gonadale Achse	FSH ♀	
	Follikelphase	2,5-10,2 mU/ml
	Lutealphase	1,5-12,4 mU/ml
	Postmenopausal	23,0-116,0 mU/ml
	FSH ♂	1,4-18,1 mU/ml
	LH ♀	
	Follikelphase	1,9-12,5 mU/ml
	Lutealphase	1,5-9,2 mU/ml
	Postmenopausal	15,9-54,0 mU/ml
	LH ♂	1,5-34,6 mU/ml
	Estradiol ♀	
	Follikelphase	10,0-320,0 pmol/l
Somatotrope Achse	Lutealphase	132,0-488,0 pmol/l
	Postmenopausal	< 163 pmol/l
	gebundenes Testosteron ♂	8,4-28,7 nmol/l
	freies Testosteron ♂	40,4-74,9 pmol/l
	STH	< 10 ng/ml
	IGF-1	s. Anhang Tab. 9
Thyroidale Achse	TSH	0,25-4,04 mU/l
	ft4	9,1-23,0 pmol/l
	ft3	2,5-5,8 pmol/l
	T3	0,8-2,7 nmol/l
Adrenerge Achse	ACTH	4,7-48,8 pg/ml
	Cortisol im Serum	101,0-536,0 nmol/l
	Cortisol im Sammelurin	12,0-486,0 nmol/d

4.3.3 Hormonteste

ACTH-Test

- Indikation: V.a. Nebennierenrindeninsuffizienz
- Durchführung: Intravenöse Injektion von 250 µg ACTH um 8:00 Uhr. Die Blutentnahmen zur Cortisolbestimmung erfolgten zu den Zeitpunkten 0, 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten.
- Kontraindikationen: Synacthenüberempfindlichkeit, schwere Herzrhythmusstörungen, Hypokaliämie, nicht kontrollierte Hypertonie
- Referenzbereich: Cortisol > 500 nmol/l zu mind. einem der Abnahmezeitpunkte (Raff, Sharma et al. 2014)

Cortikotropin-Releasinghormon-Test

- Indikation: V.a. Insuffizienz der hypophysär-adrenergen Hormonachse
- Durchführung: Intravenöse Injektion von 100 µg CRH oder 1 µg/kg Körpergewicht CRH. Die Blutentnahmen zur Cortisol- und ACTH-Bestimmung erfolgten zu den Zeitpunkten 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 Minuten.
- Kontraindikationen: keine
- Referenzbereich: Cortisol > 500 nmol/l, ACTH 2-4facher Anstieg zu mind. einem der Abnahmezeitpunkte (Allolio und Schulte 2010; Schäffler, Bollheimer et al. 2013)

Gonadotropin-Releasinghormon-Test

- Indikation: V.a. hypothalamisch-hypophysären Hypogonadismus
- Durchführung: Intravenöse Injektion von 100 µg GnRH zur Stimulation der LH- und FSH-Sekretion. Die Blutabnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten 0 und 30 min.
- Kontraindikationen: keine

Referenzbereich: FSH = mind. 2-facher Anstieg (Schäffler, Bollheimer et al. 2013), LH = mind. 4-facher Anstieg (Schäffler, Bollheimer et al. 2013)

Insulin-Hypoglykämie-Test

- Indikation: V.a. hypothalamisch-hypophysär-adrenerge Insuffizienz, V.a. STH-Mangel
- Durchführung: Morgendliche intravenöse Injektion von 0,15 IE/kg Körpergewicht humanem Altinsulin mit dem Ziel einer Hypoglykämie (Blutglukose < 2,2 mmol/l). Die Blutabnahmen erfolgten zur Cortisol-Bestimmung zu den Zeitpunkten 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 Minuten nach Injektion des Insulins. Bei der Diagnostik der somatotropen Achse fand eine Bestimmung des Wachstumshormons statt.
- Kontraindikation: Herzerkrankungen, Epilepsie (Schneider, Aimaretti et al. 2007)
- Referenzbereich: Serum-Cortisol > 500 nmol/l (Tuchelt, Dekker et al. 2000), STH > 3 µg/l (Hoffman, O'Sullivan et al. 1994)

Metopiron-Test

- Indikation: V.a. hypothalamisch-hypophysär-adrenerge Insuffizienz
- Durchführung: Orale Verabreichung von 30 mg/kg Körpergewicht Metopiron um 24:00 Uhr. Die Blutabnahmen erfolgten am Morgen vor Metopironeinnahme und am darauffolgenden Tag 8:00 Uhr.
- Kontraindikationen: keine
- Referenzbereich: Cortisol \leq 200 nmol/l (Cegla, Jones et al. 2013), ACTH \geq 150 pg/ml (Berneis, Staub et al. 2002), 11-Desoxycortisol \geq 200 nmol/l (Cegla, Jones et al. 2013)

Thyreotropin-Releasinghormon-Test

- Indikation: V.a. hypothalamisch-hypophysäre-thyreotrope Insuffizienz
- Durchführung: Intravenöse Injektion von 200 µg TRH. Die Blutentnahmen erfolgten unmittelbar vor und 30 Minuten nach der Injektion.
- Kontraindikationen: Epilepsie, instabile Angina pectoris
- Referenzbereich: TSH-Anstieg 2,0-25,0 mU/l (Schäffler, Bollheimer et al. 2013)

Oraler Glukosetoleranztest

- Indikation: V.a. Akromegalie
- Durchführung: Einnahme von 75 g Glukose in 200 ml Wasser gelöst. Die Blutabnahmen erfolgten 30 Minuten und direkt vor der Glukoseaufnahme sowie 30, 60, 90 und 120 Minuten danach.
- Kontraindikationen: manifester Diabetes mellitus, Hepatitis, Azidose
- Referenzbereich: STH < 1 µg/l (Giustina, Barkan et al. 2000)

4.3.4 Hormonasseyes

Die Prolaktinbestimmung erfolgte sowohl über ein Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) der Firma Siemens Centaur als auch über ein ECLIA der Firma Roche Cobas.

Die Serumkonzentrationen von LH, FSH, Estradiol und Testosteron wurden mittels Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) der Firma Cobas Roche analysiert.

Zur Bestimmung von STH im Serum wurde ein hGH ELISA E02 der Firma Liaison genutzt und die Analyse von IGF-1 erfolgte über IDS-iSYS.

Zur quantitativen Bestimmung von ACTH wurde ein CLIA der Firma Liaison über zwischenzeitlich gefrorene EDTA-Plasmaproben durchgeführt. Die Cortisolkonzentrationen im Serum sowie im 24-h-Sammelurin wurden über ein Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassay (CMIA) der Firma ARCHITECT ermittelt.

Die letzt genannte Methode fand ebenso bei der Bestimmung von TSH, fT4, fT3 und T3 Anwendung.

4.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde mittels SPSS 18.0 durchgeführt. Normalverteilte Werte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung und nicht normalverteilte Werte als Median [Minimum – Maximum] angegeben. Die Signifikanzberechnung erfolgte für Häufigkeitsvergleiche mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Fishers Exact-Test. Die Unterschiede zwischen Mittelwerten unabhängiger Stichproben wurden mit dem zweiseitigen T-Test und jene zwischen Medianen anhand des Mann-Whitney-Tests (U-Test), des Wilcoxon-Tests und des Kruskal-Wallis-Tests auf Signifikanz geprüft. Als statistisch signifikant wurde die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ angenommen.

Die Prolaktinwerte und Tumorgrößen wurden grafisch als Boxplot dargestellt. Die Box entspricht dem Interquartilbereich in dem die mittleren 50% der Werte liegen, die durch das untere und obere Quartil begrenzt sind. Die quer verlaufende Linie stellt den Median dar. Die von der Box ausgehenden Whisker markieren die außerhalb liegenden Werte, ohne Ausreißer zu berücksichtigen. Die zuletzt genannten werden durch Kreise und Extremwerte durch Sterne dargestellt.

Eine Therapiebeendigung im Behandlungsverlauf wurde mit einem Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt und mittels Log-Rank-Test die Kurven von Patienten mit einem Mikro- bzw. Makroprolaktinom verglichen.

Aufgrund von Rundungseffekten konnte die Summe der Prozentwerte in einigen Fällen nur mit geringfügiger Abweichung von 100% angegeben werden.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten mit einer Hyperprolaktinämie

Die Studienpopulation besaß bei Diagnosesicherung ein medianes Alter von 43,0 Jahren [8-82]). Frauen waren signifikant jünger (Frauen: 39,0 [8-82]) vs. Männer: 55,5 Jahre [17-79], $p < 0,0001$), wobei der Frauenanteil bei 64,3% ($n=133$) lag. Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) des Gesamtkollektivs betrug $28,2 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$.

Nach eingehender Diagnostik zeigten 37,7% ($n=78$) der 207 Patienten ein Prolaktinom, 18,8% ($n=39$) ein hormoninaktives HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie, 7,7% ($n=16$) einen parasellären Tumor mit Begleithyperprolaktinämie und 35,7% ($n=74$) eine Hyperprolaktinämie ohne MRT-Nachweis eines Tumors. Im Vergleich der Tumorgößen lagen tendenziell mehr Makro- als Mikroprolaktinome (62,8 ($n=49$) vs. 37,2% ($n=29$), n.s.) vor sowie auch mehr Makroadenome als Mikroadenome (79,5 ($n=31$) vs. 20,5% ($n=8$), n.s.). Bei drei Patienten mit einem Makroprolaktinom wurde ein gemischtzelliges STH-Prolaktinom nachgewiesen (siehe Abb. 3).

Unter den parasellären Tumoren waren 43,7% ($n=7$) Kraniopharyngeome, 18,7% ($n=3$) Meningeome, jeweils 12,5% ($n=2$) Metastasen bzw. Clivuschor-dome und jeweils 6,3% ($n=1$) der Patienten mit einem Oligodendrogliom bzw. einem Astrozytom zu finden.

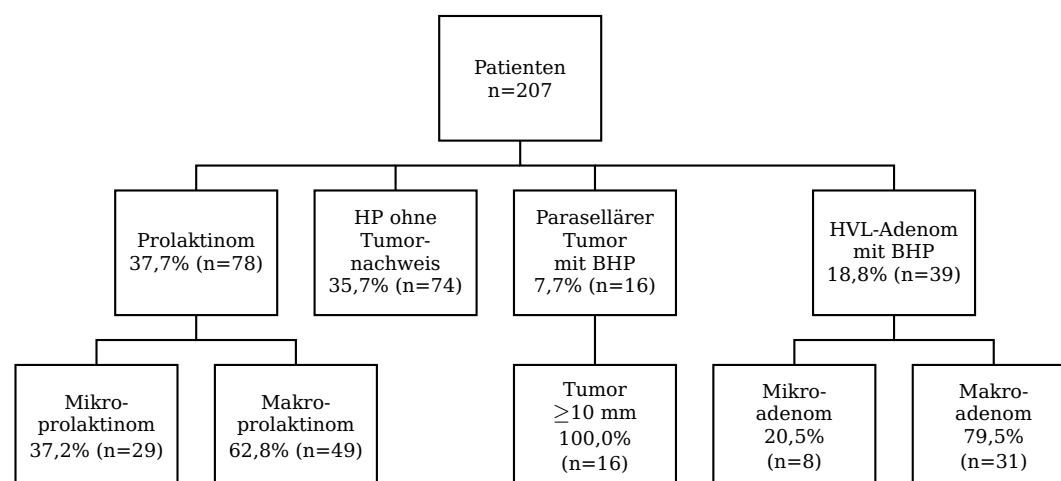


Abbildung 3: Differentialdiagnose der Hyperprolaktinämie

In dem Patientenkollektiv mit einer Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis wurden verschiedene Differentialdiagnosen gefunden, die ursächlich für eine Erhöhung des Prolaktinspiegels zu diskutieren sind. Bei 4,8% (n=10) dieser Patienten wurde eine primäre Hypothyreose diagnostiziert. Eine den Prolaktinspiegel erhöhende Medikation nahmen 9,7% (n=20) der Patienten ein. Der Anteil verteilte sich wie folgt: 65,0% (n=13) Neuroleptika (Risperidon, Levomepromazin, Pipamperon, Quetiapin, Promethazin, Olanzapin), 25,0% (n=5) Antidepressiva (Amitryptilin) und 10,0% (n=2) Dopaminantagonisten (Metoclopramid, Domperidon).

Weitere nicht tumorbedingte, hypophysäre Erkrankungen, die zu einer Hyperprolaktinämie führen können, lagen bei 1,4% (n=3) der Patienten vor. Bei 1,0% (n=2) der Patienten wurde eine Empty Sella und bei 0,5% (n=1) eine chronische Hypophysitis diagnostiziert.

Bei 1,0% (n=2) der Patienten lag eine chronische Niereninsuffizienz mit einer Hyperprolaktinämie vor.

Keine Ursache war bei 18,8% (n=39) des Studienkollektivs zu ermitteln, weshalb sie die Diagnose der idiopathischen Hyperprolaktinämie erhielten. Bei 46,2% (n=18) dieser Patienten wurde der Verdacht auf ein Mikroprolaktinom gestellt, der nicht bestätigt werden konnte (siehe Abb. 4).

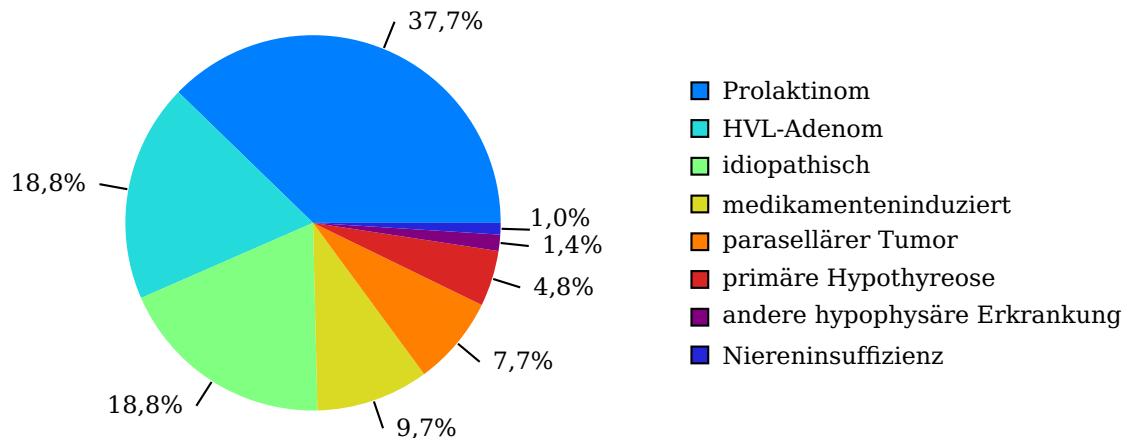


Abbildung 4: Prävalenz (%) der Differentialdiagnosen der Hyperprolaktinämie des gesamten Studienkollektivs

5.1.1 Prolaktinspiegel

Vergleich der Prolaktinspiegel entsprechend der Diagnose

Patienten mit einem Prolaktinom zeigten bei Diagnosesicherung im Vergleich zu jenen mit einer Begleithyperprolaktinämie bzw. ohne Tumornachweis signifikant höhere Prolaktinspiegel (Prolaktinom: 5617 [81–317350] vs. Begleithyperprolaktinämie bei HVL-Adenom: 765 [382–3476] vs. Begleithyperprolaktinämie bei parasellärem Tumor: 941 [430–2527] vs. Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis: 727 mU/l [64–5425], $p < 0,0001$) (siehe Abb. 5). Der Unterschied im Prolaktinspiegel zwischen den Diagnosegruppen mit Begleithyperprolaktinämie und Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis war nicht signifikant wie auch jener zwischen den einzelnen Ätiologien der zu letzt genannten Gruppe. In dieser wiesen die Patienten mit einer idiopathischen Hyperprolaktinämie mediane Hormonwerte von 722 mU/l [64–5425] auf, die Patienten mit einer medikamenteninduzierten Hyperprolaktinämie Werte von 849 mU/l [383–3489] und jene mit einer chronischen Niereninsuffizienz 926 mU/l [919–933]. Bei den Patienten mit einer primären Hypothyreose lag der mediane Prolaktinspiegel bei 610 mU/l [419–1038] und bei denen mit anderen hypophysären Erkrankungen bei 935 mU/l [473–2098] (siehe Abb. 6).

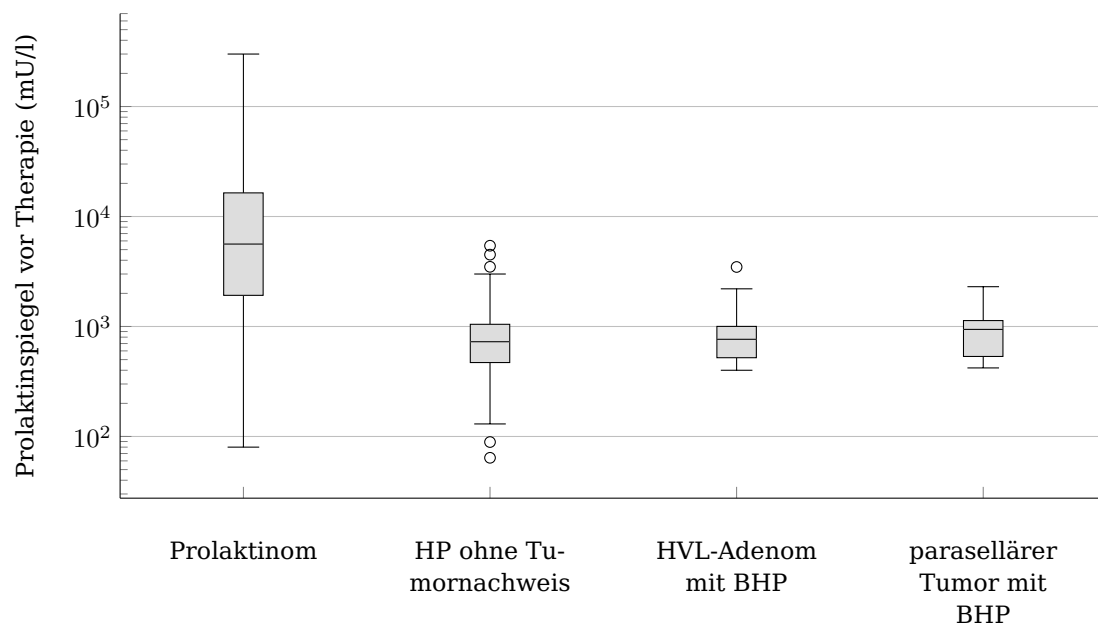


Abbildung 5: Prolaktinspiegel (mU/l) vor Therapiebeginn in Abhängigkeit zur Diagnose (logarithmische Skala)

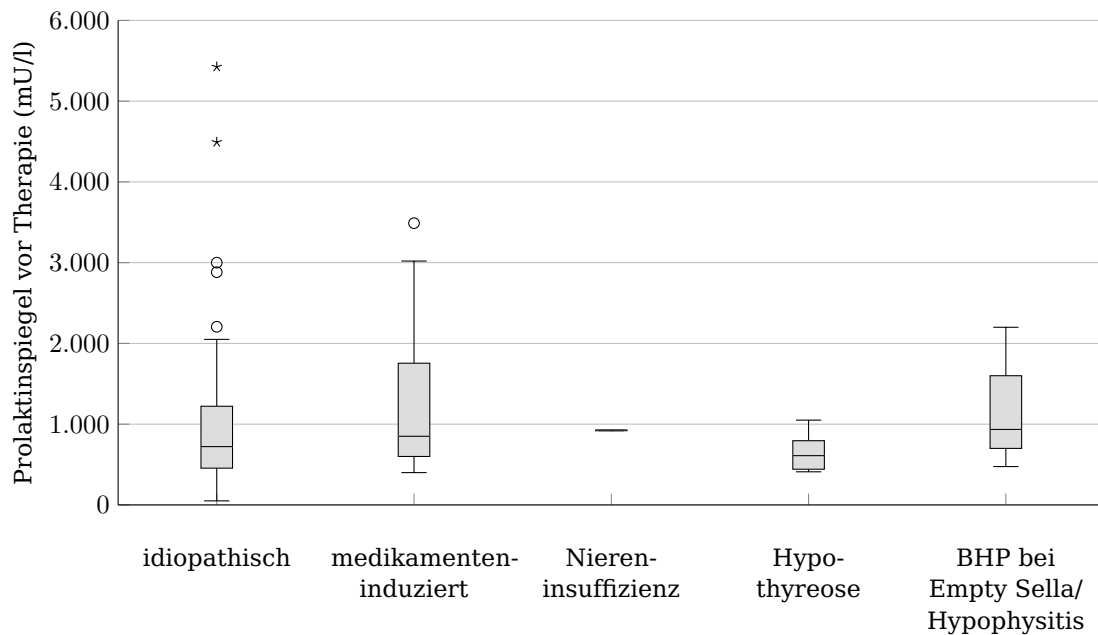


Abbildung 6: Vergleich der Prolaktinspiegel (mU/l) in Abhängigkeit zur Ätiologie der Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis

Verteilung der Prolaktinspiegel entsprechend der Diagnose

Die Häufigkeit moderat bzw. deutlich erhöhter Prolaktinspiegel variierte in Abhängigkeit zur jeweiligen Ätiologie der Hyperprolaktinämie. So wiesen 2,5% der Patienten mit einem Makroprolaktinom Prolaktinspiegel von unter 1000 mU/l auf, 7,5% Werte zwischen 1000 - 1999 mU/l, 10,0% Werte zwischen 2000 - 2999 mU/l, kein Patient Werte zwischen 3000 - 3999 mU/l, 12,5% Werte zwischen 4000 - 4999 mU/l und der größte Anteil mit 67,5% Prolaktinspiegel über 5000 mU/l.

Bei Patienten mit einem Mikroprolaktinom wurde folgende Verteilung festgestellt: 22,7% der Patienten zeigten Werte von unter 1000 mU/l auf, 31,8% Werte zwischen 1000 – 1999 mU/l, 18,2% Werte zwischen 2000 – 2999 mU/l, 4,5% Werte zwischen 3000 – 3999 mU/l, kein Patient Werte zwischen 4000 – 4999 mU/l und 22,7% Werte oberhalb von 5000 mU/l.

Die Patienten mit einem HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie zeigten mit 74,4% überwiegend Prolaktinspiegel unter 1000 mU/l. Gefolgt von 17,9% der Patienten mit Werten zwischen 1000 – 1999 mU/l, 5,1% mit Werten im Bereich von 2000 – 2999 mU/l und 2,5% mit Werten zwischen 3000 – 3999 mU/l. Höhere Prolaktinspiegel wies keiner der Patienten auf.

In der Gruppe der parasellären Tumoren mit Begleithyperprolaktinämie wiesen 62,5% Prolaktinwerte von weniger als 1000 mU/l auf, 31,3% zwischen

1000 – 1999 mU/l und 6,2% zwischen 2000 – 2999 mU/l.

Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit einer idiopathischen Hyperprolaktinämie auch höhere Prolaktinspiegel. Zwar lagen die gemessenen Werte bei 71,8% unter 1000 mU/l, bei 12,8% zwischen 1000 – 1999 mU/l und bei 7,7% zwischen 2000 – 2999 mU/l, aber auch jeweils 2,6% der Patienten zeigten Spiegel zwischen 3000 – 3999 mU/l und zwischen 4000 – 4999 mU/l sowie mehr als 5000 mU/l auf.

Bei den Patienten mit einer medikamenteninduzierten Hyperprolaktinämie war die Verteilung folgendermaßen: 70,0% der Patienten zeigten Werte unterhalb von 1000 mU/l und jeweils 10,0% zwischen 1000 – 1999 mU/l, zwischen 2000 – 2999 mU/l bzw. zwischen 3000 – 3999 mU/l. Keiner der Patienten wies höhere Werte auf.

Die Prolaktinspiegel der Patienten mit einer primären Hypothyreose verteilte sich lediglich auf weniger als 1000 mU/l mit 90,0% und die restlichen 10,0% auf Werte zwischen 1000 – 1999 mU/l.

Bei den Patienten mit einer anderen hypophysären Erkrankung ließen sich Werte niedriger als 1000 mU/l bei 66,7% der Patienten messen und bei 33,3% Werte zwischen 2000 – 2999 mU/l.

Die Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zeigten ausschließlich Prolaktinspiegel unter 1000 mU/l auf (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Prävalenz (%) in Abhängigkeit von Diagnose und Höhe des Prolaktinspiegels (mU/l)

Ätiologie (%)	Prolaktinspiegel (mU/l)					
	< 1000	1000-1999	2000-2999	3000-3999	4000-4999	≥ 5000
Makroprolaktinom	2,5	7,5	10,0	0	12,5	67,5
Mikroprolaktinom	22,7	31,8	18,2	4,5	0	22,7
HVL-Adenom	74,4	17,9	5,1	2,5	0	0
Parasellärer Tumor	62,5	31,3	6,2	0	0	0
Idiopathische HP	71,8	12,8	7,7	2,6	2,6	2,6
medikamenten-induzierte HP	70,0	10,0	10,0	10,0	0	0
primäre Hypothyreose	90,0	10,0	0	0	0	0
andere hypophysäre Erk.	66,7	0	33,3	0	0	0
Niereninsuffizienz	100,0	0	0	0	0	0

Vergleich der Prolaktinspiegel in Abhängigkeit zur Tumorgroße

Im Bezug zur Tumorgroße zeigte sich ein signifikant höherer Prolaktinspiegel bei einem Mikroprolaktinom im Vergleich zum hormoninaktiven Mikroadenom mit Begleithyperprolaktinämie (1698 [81-9755] vs. 726 mU/l [400-1002], $p=0,01$) (siehe Abb. 7). Dies war ebenso bei der Gegenüberstellung der verschiedenen Tumorentitäten mit einer Größe von 10 mm oder mehr nachweisbar (Prolaktinom: 9900 [754-317350] vs. HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie: 769 [382-3476] vs. parasellärer Tumor mit Begleithyperprolaktinämie: 941 mU/l [430-2527], $p<0,0001$) (siehe Abb. 8).

Der Unterschied im Serumprolaktinspiegel zwischen einem hormoninaktiven Mikro- und Makroadenom der Hypophyse mit Begleithyperprolaktinämie und zwischen den HVL-Makroadenomen und den parasellären Tumoren mit Begleithyperprolaktinämie war nicht signifikant. Nur in der Gruppe der Prolaktinome ließ sich ein statistisch bedeutender Zusammenhang zwischen der Tumorgroße und der Höhe des Prolaktinspiegels nachweisen (Mikroprolaktinom: 1698 mU/l [81-9755] vs. Makroprolaktinom: 9900 [754-317350], $p<0,0001$) (siehe Abb. 9).

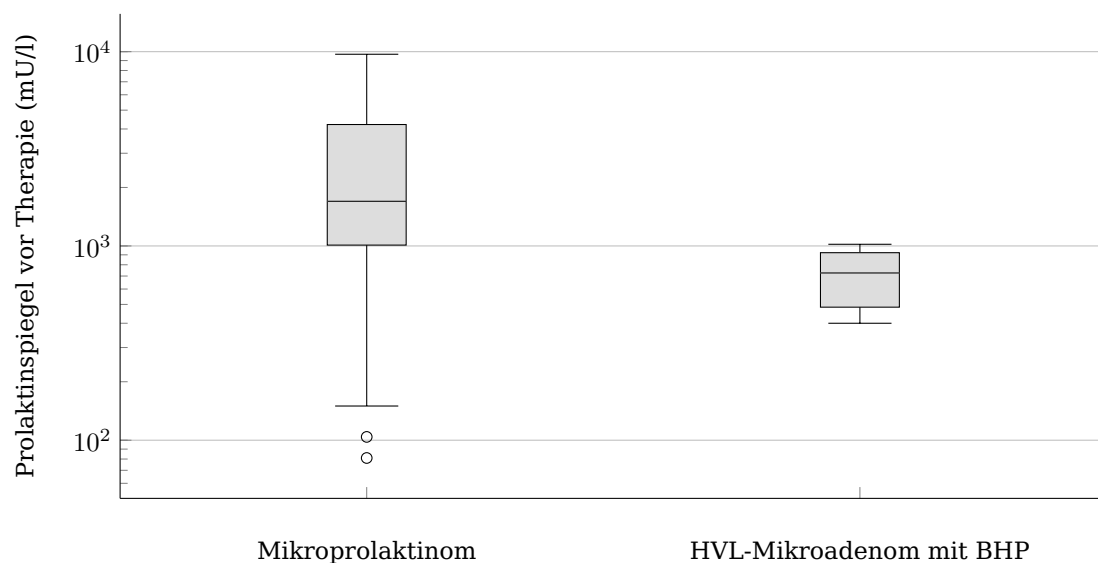


Abbildung 7: Vergleich der Prolaktinspiegel (mU/l): Mikroprolaktinom vs. hormoninaktives Mikroadenom mit Begleithyperprolaktinämie (logarithmische Skala)

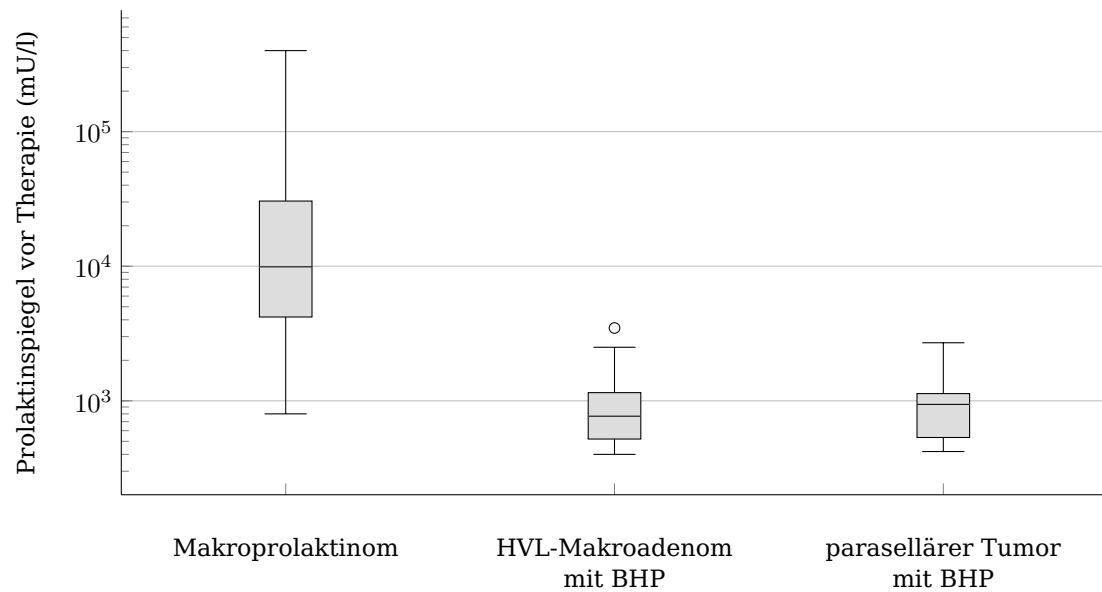


Abbildung 8: Vergleich der Prolaktinspiegel (mU/l): Makroprolaktinom vs. hormon-inaktives Makroadenom vs. parasellärer Tumor mit Begleithyperprolaktinämie (logarithmische Skala)

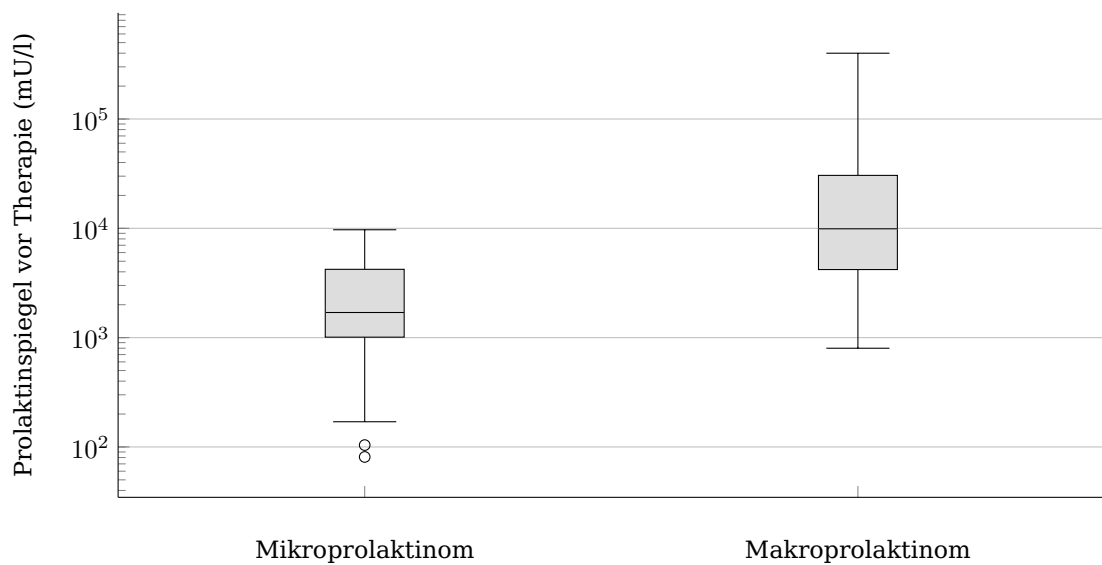


Abbildung 9: Vergleich der Prolaktinspiegel (mU/l): Mikroprolaktinom vs. Makroprolaktinom (logarithmische Skala)

5.1.2 Klinische Parameter

Geschlechtsverteilung

aufzeigen Statistische Unterschiede in der Geschlechtsverteilung waren zwischen den einzelnen Diagnosegruppen nicht festzustellen. Lediglich zeigte sich tendenziell eine Dominanz der weiblichen Patienten.

So wies das Kollektiv mit einem Prolaktinom 64,1% (n=50) Frauen und 35,9% (n=28) Männer auf. Die Patienten mit einem HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie waren zu 59,0% (n=23) weiblich und entsprechend 41,0% (n=16) männlich. In der Diagnosegruppe der parasellären Tumore mit Begleithyperprolaktinämie lag die Geschlechterverteilung bei jeweils 50,0% (n=8). Bei Betrachtung der Patienten mit einer Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis war ein Frauenanteil von 70,3% (n=52) und ein Männeranteil von 29,7% (n=22) festzustellen. Die separate Unterteilung entsprechend der Ätiologie ließ 79,5% (n=31) weibliche und 20,5% (n=8) männliche Patienten mit einer idiopathischen Hyperprolaktinämie erkennen sowie 70,0% (n=14) Frauen und 30,0% (n=6) Männer mit einer medikamenteninduzierten Hyperprolaktinämie und 40,0% (n=4) Frauen und 60,0% (n=6) Männer mit einer primären Hypothyreose. Die Patienten mit einer Empty Sella bzw. chronischen Hypophysitis zeigten einen Frauenanteil von 66,7% (n=2) und einen Männeranteil von 33,3% (n=1). Die Gruppe der chronischen Niereninsuffizienz wies mit jeweils 50,0% (n=1) eine ausgeglichene geschlechtsspezifische Verteilung auf (siehe Tab. 5).

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung entsprechend der Differentialdiagnosen

	Frauen % (n)	Männer % (n)
Prolaktinom	64,1 (50)	35,9 (28)
HVL-Adenom mit BHP	59,0 (23)	41,0 (16)
parasellärer Tumor mit BHP	50,0 (8)	50,0 (8)
HP ohne Tumor	70,3 (52)	29,7 (22)
Idiopathische HP	79,5 (31)	20,5 (8)
medikamenteninduzierte HP	70,0 (14)	30,0 (6)
primäre Hypothyreose	40,0 (4)	60,0 (6)
andere hypophysäre Erkrankung	66,7 (2)	33,3 (1)
Niereninsuffizienz	50,0 (1)	50,0 (1)

Altersverteilung

Im Vergleich der Altersverteilung zwischen den vier Differentialdiagnosen waren signifikante Unterschiede festzustellen:

Das Patientenkollektiv mit einem Prolaktinom wies im Median ein Alter von 42,5 Jahren [8-73] und die Patienten mit einer Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis eines von 36,0 Jahren [16-79] auf. Dabei zeigte die Altersdifferenz von 6,5 Jahren keine Signifikanz.

Im Unterschied dazu waren die Patienten mit einem HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie bei Diagnosesicherung mit 62,0 Jahren [19-82] signifikant ($p < 0,0001$) älter als die zuvor genannten Gruppen.

Das Alter der Patienten mit einem parasellären Tumor mit Begleithyperprolaktinämie betrug 53,0 Jahre [16-79]. Dieses war signifikant höher als das mittlere Alter der Patienten ohne Tumornachweis (53,0 [16-79] vs. 36,0 Jahren [16-79], $p < 0,05$) (siehe Abb. 10).

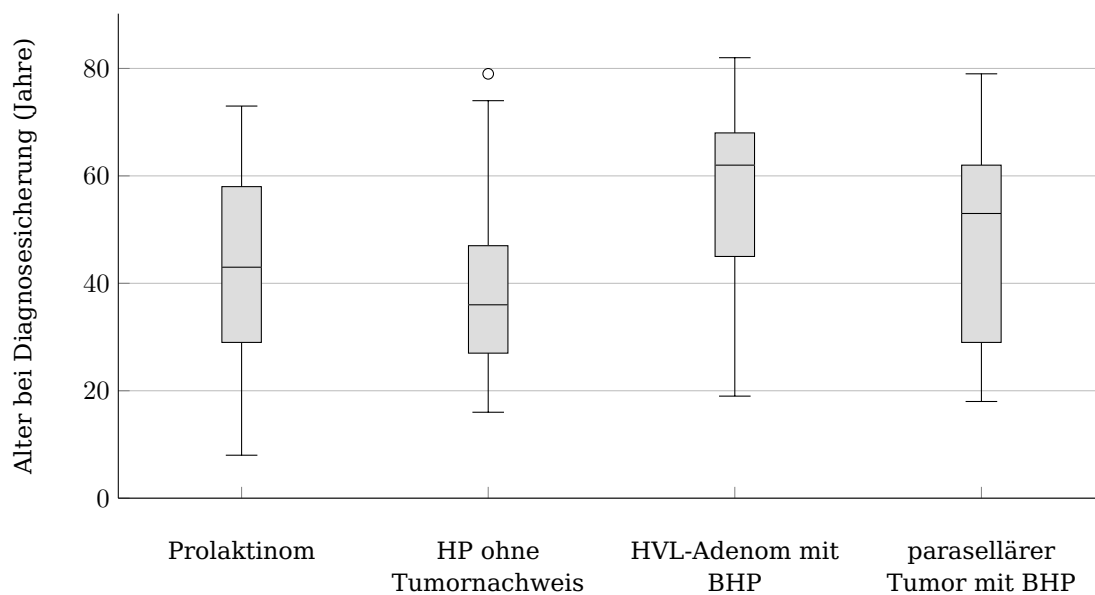


Abbildung 10: Altersverteilung entsprechend der Differentialdiagnosen

Die Altersverteilung der Patienten mit den einzelnen Differentialdiagnosen ohne Tumornachweis ist in Abbildung 11 dargestellt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung des Alters bei Diagnosesicherung konnten zum Teil statistisch bedeutende Unterschiede festgestellt werden:

So waren Frauen mit einem Prolaktinom im Vergleich zu Männern mit diesem Tumor signifikant jünger (36,0 [8-72] vs. 54,5 Jahre [21-73], $p < 0,01$)

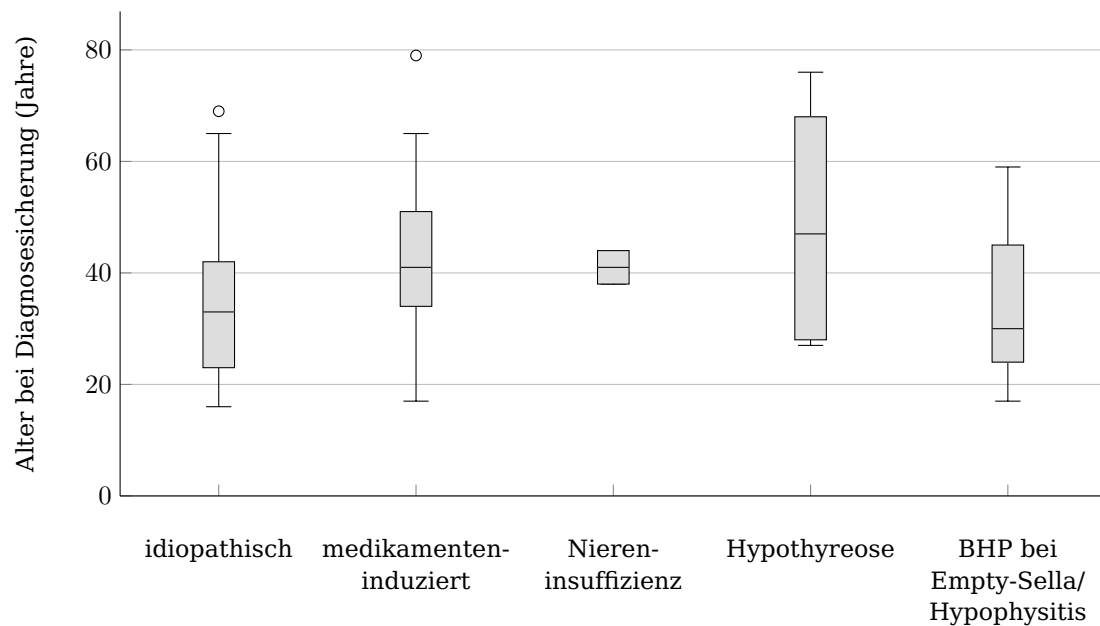


Abbildung 11: Altersverteilung entsprechend der Differentialdiagnosen ohne Tumornachweis

wie auch im Patientenkollektiv mit einer Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis (34,0 [16-69] vs. 51,5 Jahre [17-79], $p < 0,01$). Hingegen zeigte sich bei weiblichen Patienten mit einem HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie lediglich eine Tendenz zur früheren Diagnosestellung (Frauen: 53,0 [19-82] vs. Männer: 63,0 Jahre [39-79], n.s.). Im Patientenkollektiv mit einem parasellären Tumor mit Begleithyperprolaktinämie ließ sich ebenso kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung zeigen (Frauen: 60,5 [16-79] vs. Männer: 44,0 Jahre [20-60], n.s) (siehe Tab. 6).

Tabelle 6: Geschlechtsspezifische Altersverteilung entsprechend der Diagnose

	Alter Frauen (Jahre)	Alter Männer (Jahre)	Signifikanz
Prolaktinom	36,0 [8-72]	54,5 [21-73]	$p < 0,01$
HP ohne Tumor	34,0 [16-69]	51,5 [17-79]	$p < 0,01$
HVL-Adenom mit BHP	53,0 [19-82]	63,0 [39-79]	n.s.
Parasellärer Tumor mit BHP	60,5 [16-79]	44,0 [20-60]	n.s.

Body-Mass-Index

Im Patientenkollektiv Prolaktinom wiesen sowohl Frauen im Vergleich zu Männern ($25,9 \pm 5,8$ vs. $31,3 \pm 5,8$ kg/m², $p < 0,0001$) als auch Patienten mit einem Mikroprolaktinom im Vergleich zu Patienten mit einem Makroprolaktinom ($25,0 \pm 5,5$ vs. $29,5 \pm 6,2$ kg/m², $p = 0,001$) einen signifikant niedrigeren BMI auf. In der separaten Betrachtung der Geschlechter war festzustellen, dass Frauen mit einem Mikroprolaktinom ebenso einen niedrigeren BMI aufzeigten als weibliche Patienten mit einem Makroprolaktinom ($23,9$ kg/m² [18,5-42,3] vs. $27,9$ [15,9-38,7], $p < 0,01$). Der Vergleich der männlichen Patienten erbrachte keinen wesentlichen Unterschied (Makroprolaktinom: $33,2$ [21,4-46,0] vs. Mikroprolaktinom: $31,6$ kg/m² [25,6-36,9], n.s.) (siehe Abb. 12).

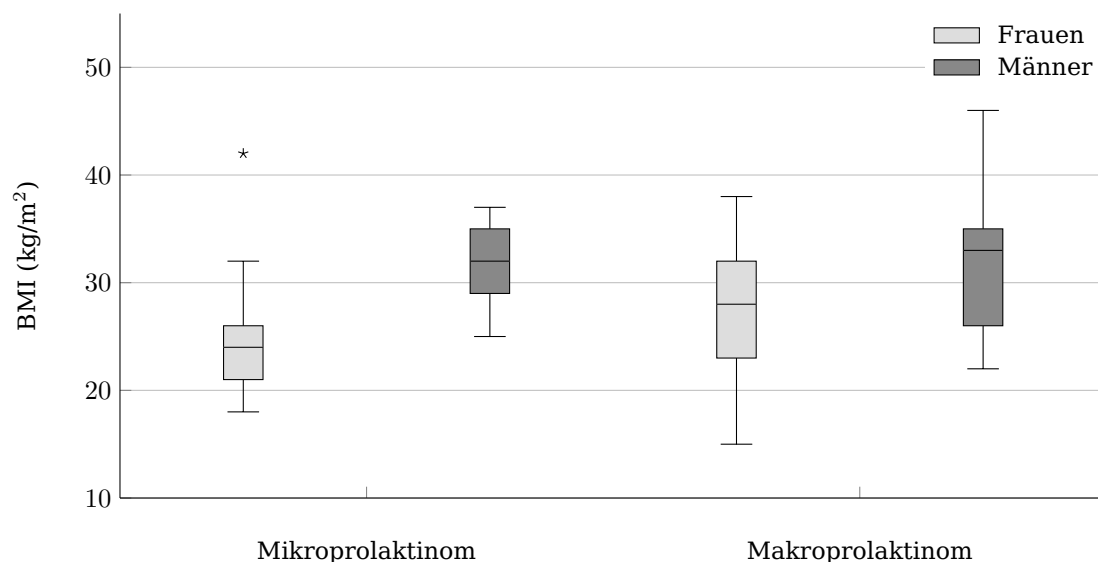


Abbildung 12: BMI im geschlechtsspezifischen Vergleich von Patienten mit einem Mikro- bzw. Makroprolaktinom

In der geschlechtsspezifischen Betrachtung des BMI der restlichen Diagnosegruppen ließen sich sowohl im Kollektiv der Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis (Frauen: $28,9 \pm 8,9$ vs. Männer: $29,0 \pm 5,8$ kg/m², n.s.) als auch bei den Patienten mit einem HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie (Frauen: $27,6 \pm 6,1$ vs. Männer: $26,9 \pm 4,5$ kg/m², n.s.) sowie in der Gruppe der parasellären Tumore mit Begleithyperprolaktinämie ($30,0 \pm 6,5$ vs. $27,4 \pm 5,4$ kg/m², n.s.) keine signifikanten Unterschiede im mittleren BMI finden.

Ein geschlechtsunabhängiger Vergleich des mittleren BMI der verschiedenen Differentialdiagnosen zeigten ebenso keine statistisch relevanten Unterschiede. Dieser lag bei Patienten mit einem Prolaktinom bei $27,8 \pm 6,3 \text{ kg/m}^2$ und bei Patienten mit einer Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis bei $28,9 \pm 8,1 \text{ kg/m}^2$. Die Patientengruppe mit einem HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie wies einen mittleren BMI von $27,3 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$ auf und die Patienten mit einem parasellären Tumor mit Begleithyperprolaktinämie einen von $28,7 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$.

5.2 Erkrankungscharakteristiken und Therapieverlaufs-analyse von Patienten mit einem Prolaktinom

Die mediane Beobachtungsdauer der Therapieverlaufsanalyse der Patienten mit einem Prolaktinom betrug 6 Jahre [0,2-28,0], wobei kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einem Mikro- bzw. Makroprolaktinom bestand (5,0 [0,2-23,0] vs. 6,0 Jahre [0,2-28,0], n.s.).

In der Betrachtung der klinischen Parameter der Patienten mit einem Prolaktinom zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung zeigten sich bedeutende Unterschiede:

Die Geschlechtsverteilung wies gleiche Anteile an Frauen und Männern bei Patienten mit einem Makroprolaktinom auf (51,0 (n=25) vs. 49,0% (n=24), n.s.), wohingegen die Diagnose des Mikroprolaktinoms signifikant häufiger bei weiblichen Patienten gestellt wurde (Frauen: 86,2 (n=25) vs. Männer: 13,8% (n=4), $p<0,01$).

Weiterhin waren die Patienten mit einem Mikroprolaktinom im Vergleich zu Patienten mit einem Makroprolaktinom bei Diagnosestellung statistisch bedeutend jünger (32,0 [19-55] vs. 52,0 Jahre [8-73], $p<0,0001$) (siehe Tab. 7). Der nach Geschlechtern getrennte Vergleich des Alters zeigte ebenfalls, dass Frauen mit einem Mikroprolaktinom signifikant jünger waren als weibliche Patienten mit einem Makroprolaktinom (32,0 [19-50] vs. 46,0 Jahre [8-72], $p<0,01$) sowie eine frühere Diagnosestellung bei Männern mit einer Tumorgöße von unter 10 mm (Mikroprolaktinom: 35,5 [21-55] vs. Makroprolaktinom: 57,0 Jahre [22-73], $p<0,05$).

Tabelle 7: Geschlechts- und Altersverteilung entsprechend der Tumorgöße

	Frauen % (n)	Männer % (n)	Alter (Jahre)
Mikroprolaktinom	86,2 (25)	13,8 (4)	32,0 [19-55]
Makroprolaktinom	51,0 (25)	49,0 (24)	52,0 [8-73]
Signifikanz	n.s.	$p<0,01$	$p<0,0001$

5.2.1 Symptomanalyse

Gonadale Hormonachse

Die Symptome bzgl. einer Störung der gonadalen Achse bei Diagnosestellung und im Verlauf konnten bei 16,7% (n=13) der Patienten (Frauen: 10,0 (n=5) vs. Männer: 28,6% (n=8), n.s.) nicht eruiert werden. Zusätzlich waren bereits vor Therapiebeginn 22,0% (n=11) der Frauen postmenopausal, weshalb diese von der Analyse gonadaler Hormonstörungen ausgeschlossen wurden. Somit konnte eine vollständige Anamneseerhebung lediglich bei 69,2% (n=54) der Patienten erfasst werden. (Frauen: 68,0 (n=34) vs. Männer: 71,4% (n=20), n.s.).

Die geschlechtsspezifische Betrachtung zeigte bei den männlichen Patienten vor Therapiebeginn bei 35,0% (n=7) keine Störungen der Libido. Hingegen bestanden bei 65,0% (n=13) Libidostörungen und/oder eine erektile Dysfunktion, die nach einer medianen Therapiedauer von 11,0 Jahren [0,5-18,0] bei 61,5% (n=8) nicht mehr zu eruieren waren (siehe Abb. 13).

Von den weiblichen Patienten zeigten bei Diagnosesicherung 20,6% (n=7) keine Beschwerden und 79,4% (n=27) eine Oligomenorrhoe bzw. Amenorrhoe. Im weiteren Verlauf erreichten 18,5% (n=5) der Patientinnen mit Regeltempostörungen die Menopause, weshalb diese aus einer weiteren Betrachtung ausgeschlossen wurden. Von den übrigen 22 Patientinnen erlangten innerhalb einer medianen Therapiedauer von 5,0 Jahren [0,2-23,0] 77,3% (n=17) wieder einen normalen Menstruationszyklus (siehe Abb. 13).

Eine Galaktorrhoe manifestierte sich bei beiden Geschlechtern. Allerdings konnte diese bei signifikant mehr Frauen als Männer sowohl vor Therapiebeginn (67,6 (n=23) vs. 5,0% (n=1), $p<0,0001$) als auch zur jeweils letzten Konsultation festgestellt werden (23,5 (n=8) vs. 0% (n=0), $p<0,05$) (siehe Abb. 14).

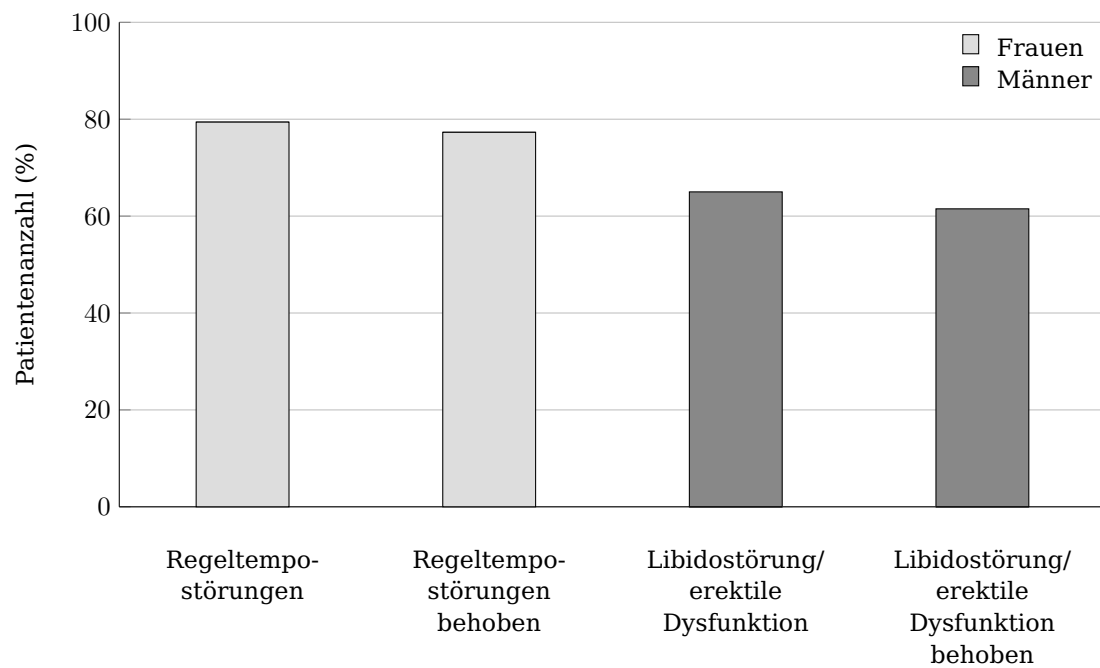


Abbildung 13: geschlechtsspezifische Häufigkeit der Symptome eines hypogonadotropen Hypogonadismus bei Diagnosesicherung und im Behandlungsverlauf

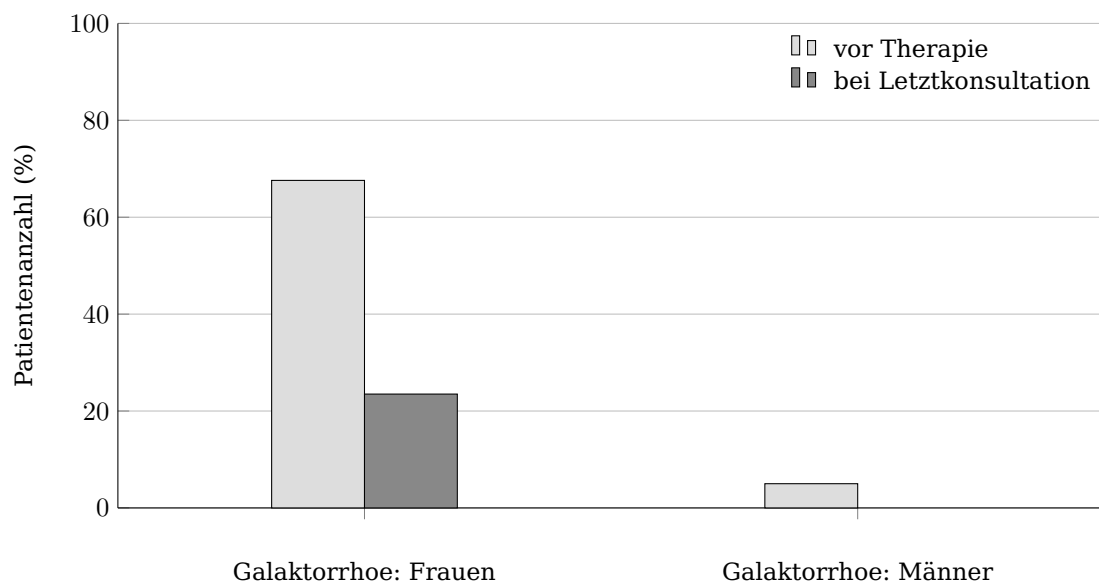


Abbildung 14: geschlechtsspezifischer Vergleich der Galaktorrhoe vor Therapie und bei Letztkonsultation

Lokale Tumorsymptome

Symptome infolge der Raumforderung wurden bei allen 78 Patienten erfasst. Dabei zeigten Patienten mit einem Makroprolaktinom im Vergleich zu Patienten mit einem Mikroprolaktinom vor Therapiebeginn signifikant häufiger Kopfschmerzen (55,1 (n=27) vs. 17,2% (n=5), $p<0,01$) und Sehstörungen (34,7 (n=17) vs. 3,4% (n=1), $p<0,01$) (siehe Abb. 15).

Zur jeweils letzten Konsultation der Patienten berichtete keiner der Patienten mehr über diese Beschwerden.

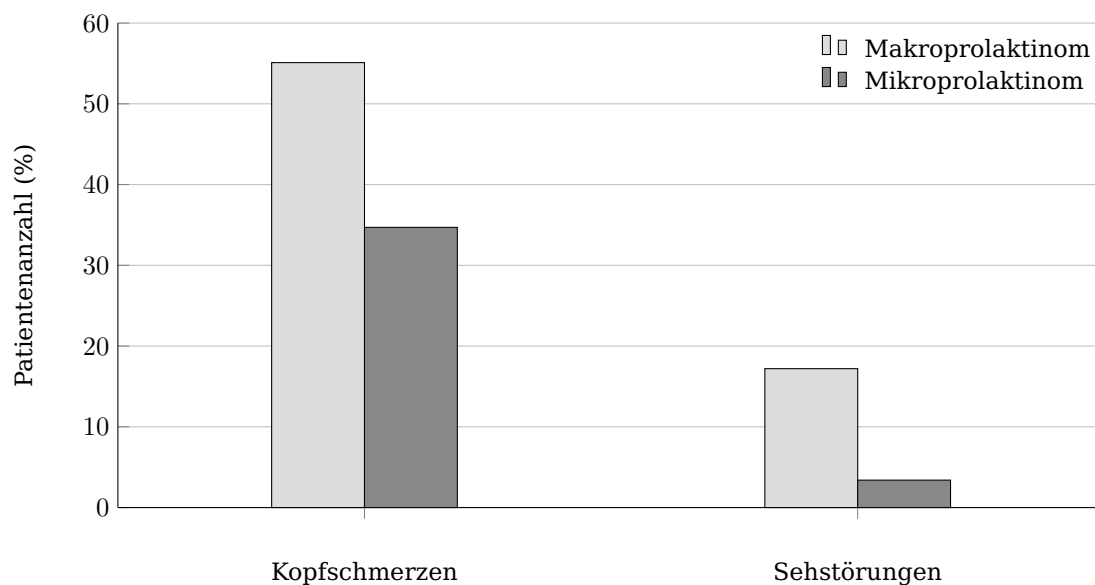


Abbildung 15: Häufigkeit von Kopfschmerzen und Sehstörungen vor Therapiebeginn in Abhängigkeit zur Tumorgroße

5.2.2 Prävalenz einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Im Rahmen der Diagnostik der Hypophysenvorderlappenfunktion zeigten bei Diagnosesicherung 41,0% (n=32) des Gesamtkollektivs, abgesehen von der Prolaktinsekretion, unbeeinträchtigte Hormonfunktionen. 14,1% (n=11) der Patienten wiesen eine komplette und 44,9% (n=35) eine partielle HVL-Insuffizienz auf.

Von den 49 Patienten mit einem Makroprolaktinom zeigten 20,4% (n=10) keine Funktionseinschränkungen, 57,1% (n=28) partielle Beeinträchtigungen und 22,4% (n=11) einen kompletten Ausfall der hypophysären Hormonachsen.

Die Betrachtung der 29 Patienten mit einem Mikroprolaktinom zeigte bei 75,9% (n=22) keine Anzeichen einer HVL-Insuffizienz und bei 24,1% (n=7)

einen Ausfall einzelner Hormonachsen. Eine komplette HVL-Insuffizienz war bei keinem der Patienten mit einer Tumorgroße von unter 10 mm aufgetreten.

Damit war eine Beeinträchtigung einzelner oder aller Hormonachsen signifikant häufiger bei Patienten mit einem Makroprolaktinom als bei Patienten mit einem Mikroprolaktinom zu beobachten (79,6 (n=39) vs. 24,1% (n=7), $p < 0,0001$) (siehe Abb. 16).

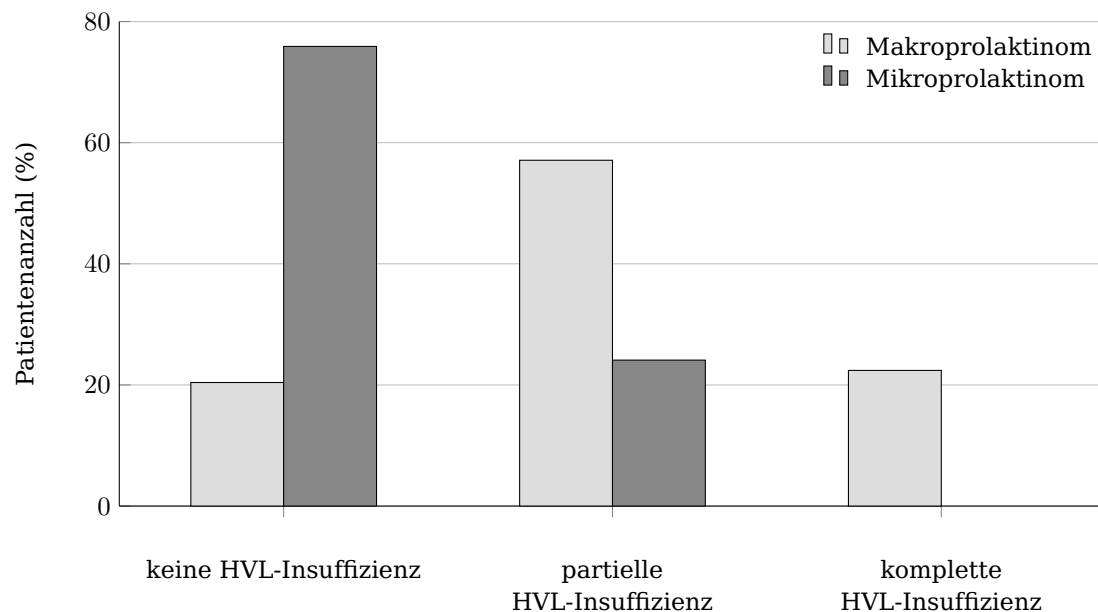


Abbildung 16: Patientenanzahlen (%) ohne, mit partieller bzw. kompletter HVL-Insuffizienz bei Patienten mit einem Makro- bzw. Mikroprolaktinom

Gonadale Hormonachse

Eine Diagnostik bezüglich der gonadalen Hormonachse erbrachte bei 10,3% (n=8) der Patienten (4,1% (n=2) der Patienten mit einem Makroprolaktinom; 20,7% (n=6) der Patienten mit einem Mikroprolaktinom) aufgrund der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva keine Aussage, weshalb diese Patienten aus der Prävalenzerhebung ausgeschlossen wurden.

Von den 70 Patienten mit erfolgreicher Diagnostik zeigten 34,3% (n=24) bei Diagnosestellung keine Funktionseinschränkungen der gonadalen Hormonachse und 65,7% (n=46) eine Insuffizienz. Von letzteren waren Patienten mit einem Makroprolaktinom signifikant häufiger betroffen als Patienten mit einem Mikroprolaktinom (79,6 (n=39) vs. 24,1% (n=7), $p < 0,0001$) (siehe Tab. 8). Zur Behandlung der Insuffizienz dieser Hormonachse erhielten

insgesamt 30,4% (n=14) der betroffenen Patienten eine Östrogen- bzw. Testosteronsubstitution, die bei 14,3% (n=2) dieser Patienten im Behandlungsverlauf aufgrund einer Normalisierung der Hormonachse abgesetzt werden konnte.

Im Untersuchungszeitraum kam es bei 28,3% (n=13) zur Behebung der Funktionsbeeinträchtigung, wobei kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit zur Tumorgroße feststellbar war (Mikroprolaktinom: 42,9 (n=3) vs. Makroprolaktinom: 25,6% (n=10), n.s.). Allerdings war die Anzahl der Patienten mit einer Normalisierung der Prolaktinspiegel unter den Patienten mit wiedererlangter Funktion der Hormonachse im Vergleich zu den Patienten mit fortbestehender Insuffizienz wesentlich größer (84,6 (n=11) vs. 48,5% (n=16), $p<0,05$). Auch in den medianen Prolaktinwerten zeigte sich diese Differenz: Die Serumspiegel waren zur Letztkonsultation bei Patienten mit bestehender Insuffizienz signifikant höher als bei Patienten mit behobener Funktionsbeeinträchtigung (1441 [10-125818] vs. 161 mU/l [7-2008], $p=0,001$) (siehe Abb. 17).

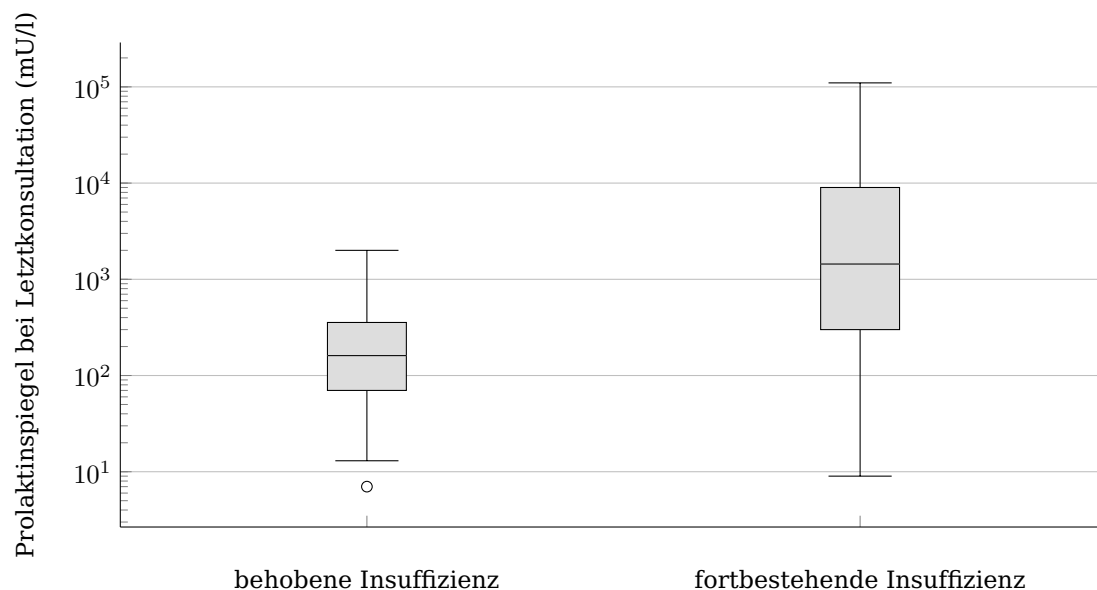


Abbildung 17: Prolaktinspiegel (mU/l) bei Patienten mit behobener und fortbestehender gonadaler Insuffizienz bei Letztkonsultation

Eine Dokumentation der Größe des Prolaktinoms im Verlauf der Behandlung war bei 92,3% (n=12) der Patienten mit behobener und bei 51,5% (n=17) mit fortbestehender Insuffizienz vorhanden. Dabei war kein signifikanter Unterschied in der Größe der Prolaktinome bei Patienten mit behobenem

im Vergleich zu Patienten mit fortbestehendem hypogonadotropem Hypogonadismus festzustellen (4 [0-30] vs. 15 mm [0-35], n.s.).

Somatotrope Hormonachse

Bei der Beurteilung der somatotropen Hormonachse bestand eine hohe Dunkelziffer, da bei Patienten über 60 Jahren aufgrund fehlender therapeutischer Relevanz keine Diagnostik erfolgte. Unter dieser Berücksichtigung wurde bei Diagnosesicherung bei 69,2% (n=54) der Patienten eine suffiziente gonadale Hormonachse angenommen. Bei 26,9% (n=21) der Patienten wurde eine somatotrope HVL-Insuffizienz diagnostiziert und 3,8% (n=3) besaßen ein STH-Prolaktinom und wiesen eine Akromegalie auf. Nach der jeweiligen operativen Entfernung des STH-Prolaktinoms erreichten zwei Patienten eine Normalisierung der somatotropen HVL-Funktion und ein Patient wies nachfolgend eine Insuffizienz dieser Hormonachse auf.

Im Vergleich der Patienten abhängig zur Tumorgroße ließ sich lediglich bei Patienten mit einem Makroprolaktinom eine Insuffizienz der somatotropen Hormonachse finden (Makroprolaktinom: 42,9 (n=21) vs. Mikroprolaktinom: 0% (n=0), $p < 0,0001$) (siehe Tab. 8).

Eine Substitution von Wachstumshormon wurde bei keinem Patienten durchgeführt.

Thyreotrope Hormonachse

Eine suffiziente thyreotrope Hormonachse fand sich bei Diagnosesicherung bei 82,1% (n=64) der Patienten und bei 17,9% (n=14) eine thyreotrope HVL-Insuffizienz. Letztere Patienten wiesen alle ein Makroprolaktinom auf, weshalb im Vergleich zur Patientengruppe mit einem Mikroprolaktinom ein signifikanter Unterschied bestand (28,6 (n=14) vs. 0% (n=0), $p = 0,001$) (siehe Tab. 8).

Alle 14 Patienten mit einer Insuffizienz der thyreotropen Hormonachse wurden mit L-Thyroxin behandelt. Eine bereits therapierte primäre Hypothyreose lag bei 5,1% (n=4) der Patienten vor. Bei weiteren 3,8% (n=3) der Patienten zeigte sich laborchemisch eine primäre latente Hyperthyreose.

Adrenerge Hormonachse

Die Diagnostik der adrenergen Hormonachse zeigte bei Diagnosesicherung bei 78,2% (n=61) der Patienten unauffällige Werte und bei 21,8% (n=17)

eine adrenerge HVL-Insuffizienz. Bei 3,8% (n=3) der Patienten war eine sekundäre Insuffizienz der adrenergen Hormonachse aufgrund einer Prednisolondauertherapie bei rheumatoider Arthritis bzw. systemischem Lupus erythematosus vorhanden. Ein Morbus Cushing wurde bei keinem der Patienten diagnostiziert.

Alle Patienten mit einer Insuffizienz der adrenergen Hormonachse wiesen ein Makroprolaktinom auf (Makroprolaktinom: 34,7 (n=17) vs. Mikroprolaktinom 0% (n=0), $p<0,0001$) (siehe Tab. 8).

Eine Substitution mittels Hydrocortison erhielten 58,8% (n=10) der 17 Patienten mit einer Insuffizienz der adrenergen Hormonachse.

Tabelle 8: Prävalenz einer HVL-Insuffizienz mit Angabe der entsprechenden Hormonstörung: Vergleich Makro- und Mikroprolaktinom

	Gonadotrope Achse % (n)	Thyreotrope Achse % (n)	Somatotrope Achse % (n)	Adrenerge Achse % (n)
Makro- prolaktinom	79,6 (39)	28,6 (14)	42,9 (21)	34,7 (17)
Mikro- prolaktinom	24,1 (7)	0	0	0
Signifikanz	$p<0,0001$	$p=0,001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$

5.2.3 Therapiemethoden

Alle 78 Patienten mit einem Prolaktinom wurden während des gesamten Untersuchungszeitraums therapiert. Dabei wurden 97,4% (n=76) der Patienten medikamentös mit Dopaminagonisten behandelt, bei 24,4% (n=19) erfolgte eine operative Tumorentfernung und 6,4% (n=5) erhielten eine Radiatio. Die angewandten Wirkstoffe der Medikation teilten sich bei Beginn der Therapie in 67,1% (n=51) Bromocriptin, 11,8% (n=9) Cabergolin, 6,6% (n=5) Quinagolid und 2,6% (n=2) Lisurid auf. Bei 11,8% (n=9) der Patienten konnte der Wirkstoffname nicht eruiert werden.

Monotherapie: Die Behandlung wurde bei 74,3% (n=58) der Patienten als alleinige medikamentöse Therapie durchgeführt und 2,6% (n=2) wurden ausschließlich operiert.

Kombinationstherapie: Alle Patienten erhielten als Basistherapie eine Dopaminagonisten-Medikation. Bei 16,7% (n=13) erfolgte zusätzlich eine operative Tumorentfernung und bei 1,3% (n=1) zusätzlich eine Radiatio. Weiter-

re 5,1% (n=4) Patienten erhielten neben der Dopaminagonistenmedikation zusätzlich eine Kombination aus Radiatio und Operation (siehe Abb. 18). Die Patienten mit einem Makroprolaktinom erhielten dabei im Vergleich zu Patienten mit einem Mikroprolaktinom signifikant häufiger eine operative Tumorentfernung (36,7% (n=18) vs. 3,4% (n=1), $p=0,001$) sowie auch tendenziell häufiger eine Radiatio als Therapie (10,2% (n=5) vs. 0% (n=0), n.s.).

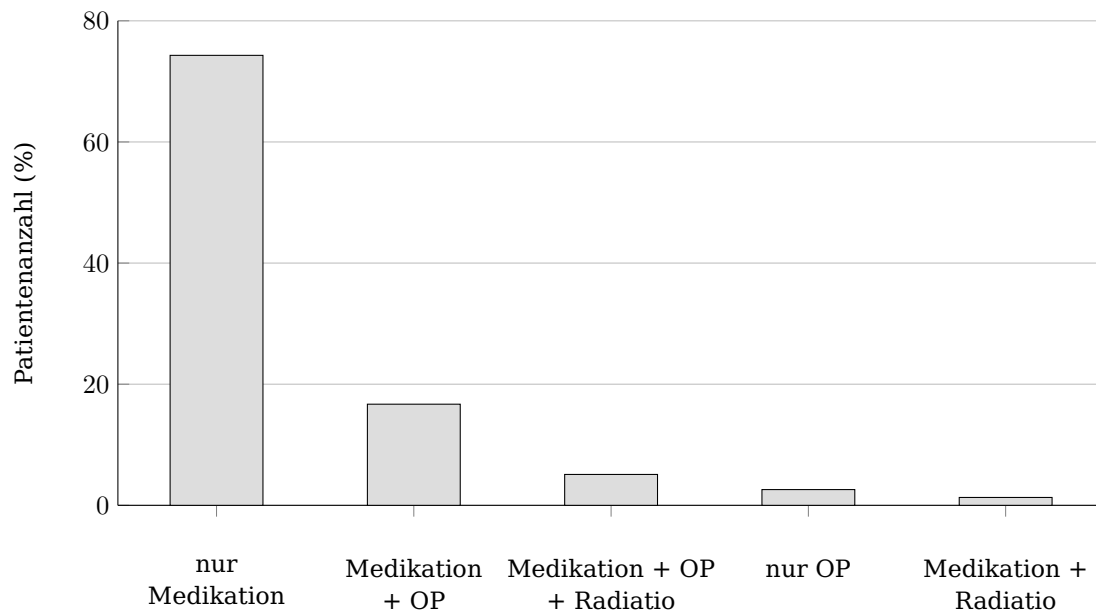


Abbildung 18: Häufigkeit der angewandten Therapiemethoden

Als Operationsgrund war bei 36,8% (n=7) der Patienten ein Chiasmasyndrom und bei 31,6% (n=6) der Patienten eine Therapieresistenz angegeben. 15,8% (n=3) der Patienten wurden aufgrund einer Einblutung in die Hypophyse operiert. Bei weiteren 15,8% (n=3) lag ein STH-Prolaktinom vor, weshalb eine Operation aufgrund der zusätzlichen Überproduktion an STH durchgeführt werden musste (siehe Abb. 19).

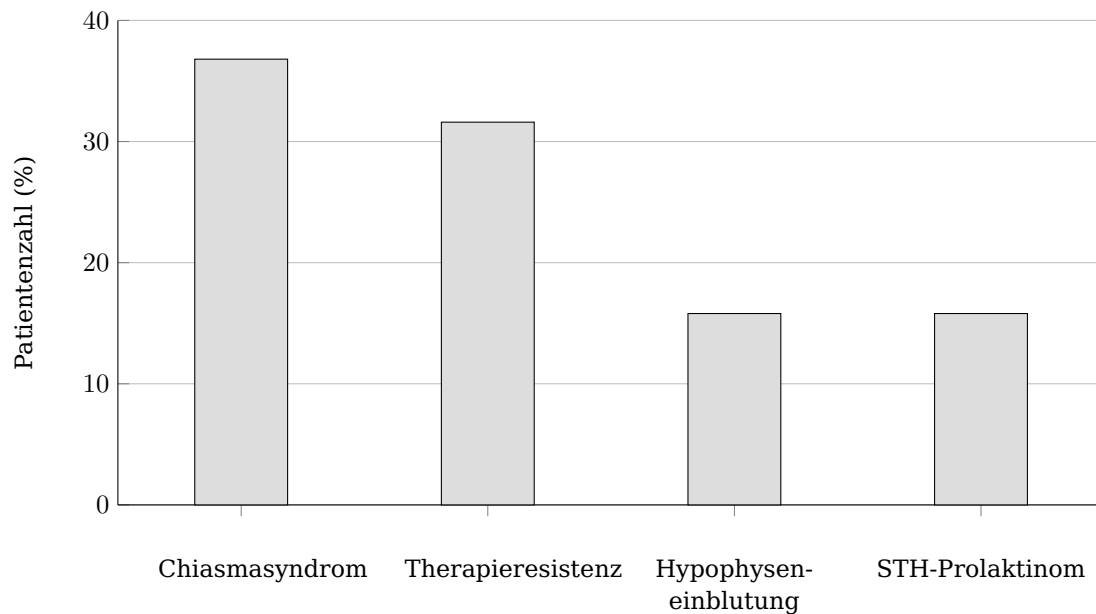


Abbildung 19: Vergleich der gestellten Indikationen einer Operation des Prolaktinoms

5.2.4 Therapieverlauf

Bei 97,4% (n=76) des Studienkollektivs wurde Therapie mit Dopaminagonisten durchgeführt. Bei den fehlenden 2,6% (n=2) ließ sich nach einer Operation des Prolaktinoms aufgrund eines Chiasmasyndroms eine vollständige Normalisierung des Prolaktinspiegels finden, sodass sich eine normalerweise erforderliche medikamentöse Begleittherapie erübrigte.

Im Behandlungsverlauf kam es von 76 Patienten bei 28,9% (n=22) mit einer mittleren Dauer von 4,0 Jahren [0,3-10,6] zur Beendigung der medikamentösen Therapie. Ein signifikanter Unterschied der Behandlungsdauer zwischen Patienten mit einem Mikroprolaktinom und Patienten mit einem Makroprolaktinom war nicht vorhanden (3,3 [0,3-7,8] vs. 4,9 Jahre [1,0-10,6], n.s.). Allerdings konnte die Therapie mit Dopaminagonisten bei Erkrankungsremission signifikant häufiger bei Patienten mit einem Mikroprolaktinom beendet werden (Mikroprolaktinom: 50,0 (n=14) vs. Makroprolaktinom: 16,7% (n=8), $p<0,01$). So zeigt auch der Vergleich der Kurven im Kaplan-Meier-Diagramm eine signifikant ($p<0,05$) häufigere Therapiebeendigung bei Patienten mit einem Mikroadenom (siehe Abb. 20).

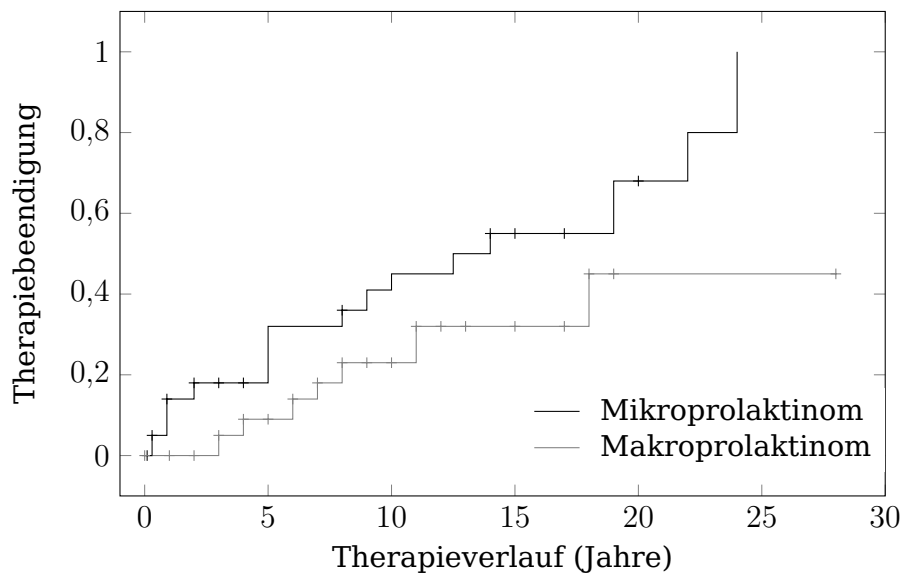


Abbildung 20: Erkrankungsremission mit Therapiebeendigung im Verlauf, Vergleich Mikro- vs. Makroprolaktinom

5.2.5 Prolaktinspiegel im Therapieverlauf

Der mediane Prolaktinspiegel des Gesamtkollektivs betrug vor Therapiebeginn 5617 mU/l [81-317350] und sank im Verlauf auf 373 mU/l [7-125818] ($p < 0,0001$) bei der jeweils letzten Messung aller Patienten signifikant. Dieser Abfall war auch separat betrachtet in beiden Patientenkollektiven mit einer Tumorgroße von weniger als 10 mm (vor Therapiebeginn: 1698 [81-9755] vs. bei Letztkonsultation: 524 mU/l [40-6900], $p < 0,01$) bzw. ab 10 mm und mehr (vor Therapiebeginn: 9900 [754-317350] vs. bei Letztkonsultation: 318 mU/l [7-125818], $p < 0,0001$) zu beobachten (siehe Abb. 21).

Im Vergleich von Patienten mit und ohne operativer Entfernung des Prolaktinoms zeigte der Unterschied in der Höhe der medianen Prolaktinspiegel bei Letztkonsultation keine Signifikanz (708 [7-36395] vs. 472 mU/l [10-125818], n.s.).

Der Vergleich der Gruppen Mikro- und Makroprolaktinom zeigte vor Therapiebeginn signifikant höhere Spiegel der Patienten mit einer Tumorgroße von unter 10 mm (1698 [81-9755] vs. 9900 mU/l [754-317350], $p < 0,0001$). Nach Einleitung der Therapie war diese Signifikanz nicht mehr nachweisbar (Mikroprolaktinom: 524 [40-6900] vs. Makroprolaktinom: 318 mU/l [7-125818], n.s.).

Im Therapieverlauf wiesen 69,2% ($n=54$) der Patienten eine Normalisierung der Prolaktinspiegel auf. In der Gegenüberstellung von Patienten mit einem Mikroprolaktinom bzw. einem Makroprolaktinom konnte kein signifikanter

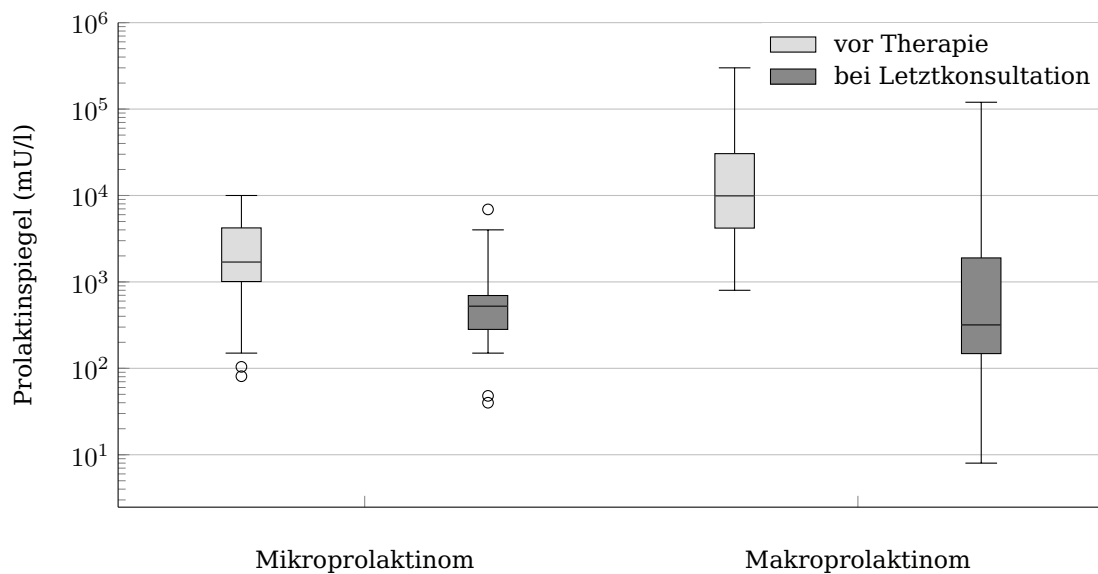


Abbildung 21: Prolaktinspiegel (mU/l) vor Therapiebeginn und bei Letztkonsultation in Abhängigkeit zur Größe des Prolaktinoms (logarithmische Skala)

Unterschied in der Patientenanzahl mit im Normbereich liegenden Werten gezeigt werden (75,9 (n=22) vs. 65,3% (n=32), n.s.) (siehe Abb. 22). Die separate Betrachtung der Patientenanzahlen mit normalisierten Prolaktinspiegeln zwischen Patienten mit und ohne operativer Entfernung des Prolaktinoms zeigte keine Signifikanz (68,4 (n=13) vs. 69,5% (n=41), n.s.).

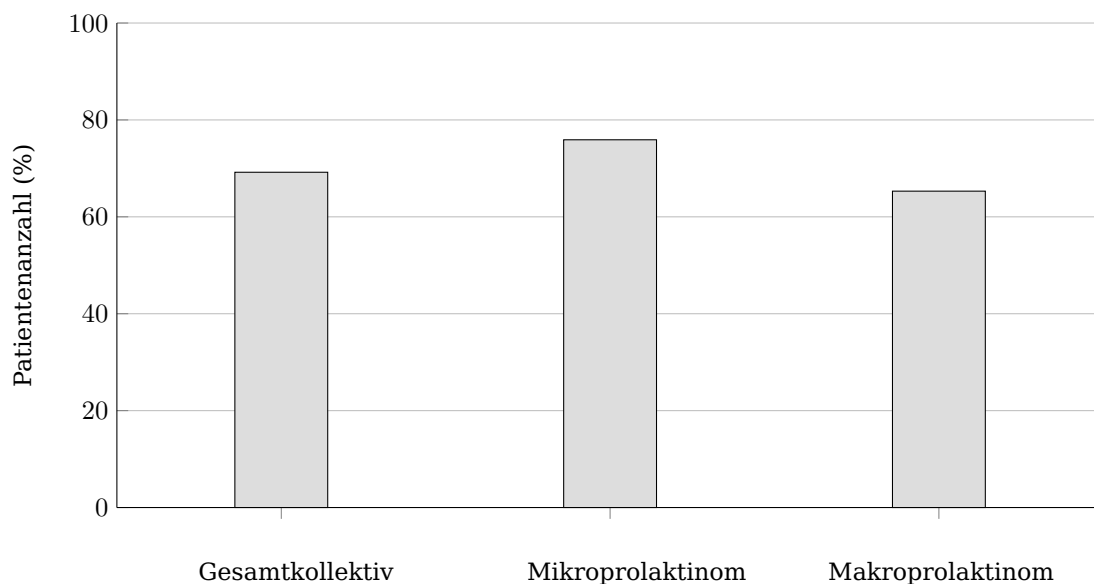


Abbildung 22: Patientenanzahl (%) mit Normalisierung der Prolaktinspiegel bei Letztkonsultation im Gesamtkollektiv und in Abhängigkeit zur Tumorgöße

5.2.6 Tumorgröße im Therapieverlauf

Die Tumorgröße konnte über den Untersuchungsverlauf aufgrund fehlender Dokumentation und nicht jährlich durchgeführten MRT-Untersuchung nur bei 56,4% (n=44) des Patientenkollektiv ermittelt werden. Die Dauer der Verlaufsbeobachtung dieser 44 Patienten betrug im Median 7,0 Jahre [1,0-28,0] und es zeigte sich dabei insgesamt eine Reduktion der Tumorgröße um 56,4% [0-100].

Bei 18,2% (n=8) der 44 Patienten wurde eine Operation durchgeführt. 87,5% (n=7) dieser wiesen ein Makroprolaktinom auf und bei 75,0% (n=6) der Patienten gelang eine vollständige Entfernung des Prolaktinoms.

Unter Ausschluss der operierten Patienten zeigte sich bei den 36 medikamentös behandelten Patienten eine Reduktion der Tumorgröße um 34,0% [0-100] (siehe Abb. 23). Dabei wiesen 36,1% (n=13) im Verlauf keinen Tumorstadium mehr auf, bei 47,2% (n=17) wurde eine Reduktion um 5,0% bis 62,5% beobachtet und bei 16,7% (n=6) blieb die Tumorgröße konstant.

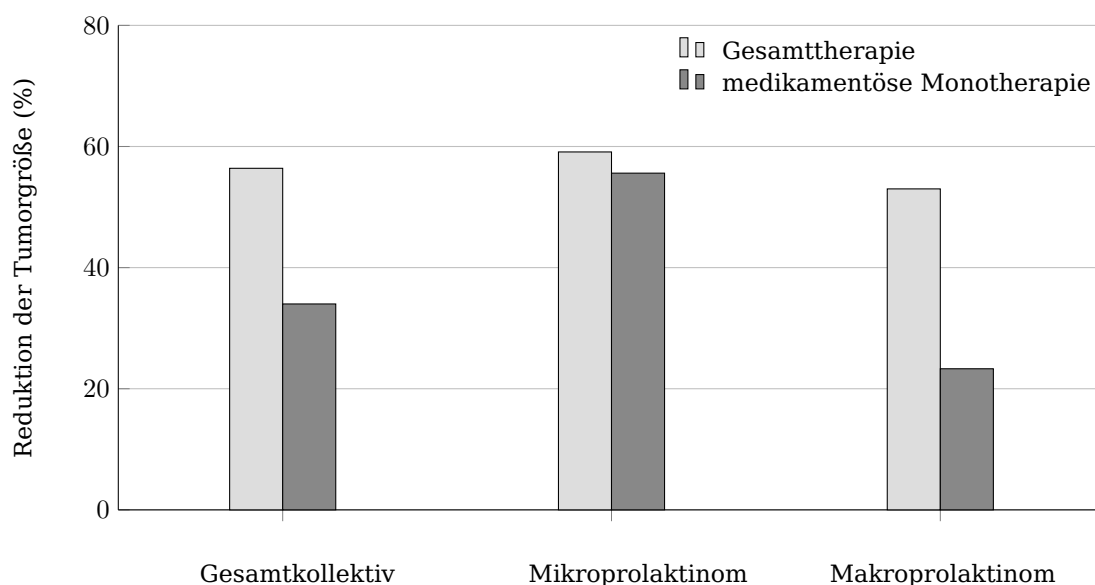


Abbildung 23: Reduktion der Tumorgröße (%) unter Therapie, unabhängig von der Behandlungsmethode und unter medikamentöser Monotherapie

Das Kollektiv der 44 Patienten mit dokumentiertem Verlauf der Tumorgröße bestand zu 31,8% (n=14) aus Patienten mit einem Mikroprolaktinom und zu 68,2% (n=30) aus Patienten mit einem Makroprolaktinom. Die Dauer der Verlaufsbeobachtung beider Gruppen wies statistisch keinen signifikanten Unterschied auf (Mikroprolaktinom: 9,5 [1,0-22,0] vs. Makroprolaktinom:

6,5 Jahre [1,0-28,0], n.s.). In diesem Zeitraum war eine tendenziell stärkere Reduktion der Tumorgröße bei Patienten mit einem Mikroprolaktinom festzustellen (Mikroprolaktinom: 59,1 [0-100] vs. Makroprolaktinom: 53,0% [0-100], n.s.). Auch im Vergleich dieser Gruppen bei Patienten ohne operativer Tumorentfernung zeigte sich diese Tendenz, jedoch ebenso ohne statistische Signifikanz (Mikroprolaktinom: 55,6 [0-100] vs. Makroprolaktinom: 23,3% [0-100], n.s.) (siehe Abb. 23).

6 Diskussion

6.1 Differentialdiagnose einer Hyperprolaktinämie

Eine Hyperprolaktinämie ist die häufigste Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (Goel, Kahkasha et al. 2015). Das Ausmaß an Diagnostik und Therapie wird von der Genese der erhöhten Prolaktinspiegel und der Symptomatik des Patienten bestimmt. Es sind viele Faktoren bekannt, die zu einer Hyperprolaktinämie führen können, wobei deren Erkennung und Differenzierung für den behandelnden Arzt nicht immer einfach sind. Die Höhe der Prolaktinkonzentrationen im Serum stellen dafür in der Differentialdiagnostik einen wichtigen, aber auch problematischen Anhaltspunkt aufgrund der in der Literatur beschriebenen diagnostischen Grauzone im Bereich von 2000 – 6000 mU/l dar (Karavitaki, Thanabalasingham et al. 2006; Chahal und Schlechte 2008). Um die praxisbezogene Relevanz der Diagnose-Differenzierung genauer einzuschätzen, ist dabei eine Prävalenzerhebung der verschiedenen Ätiologien der Hyperprolaktinämie richtungsweisend.

In der Literatur wird das Prolaktinom weitestgehend als häufigste Ursache einer chronischen Hyperprolaktinämie beschrieben (Ciccarelli, Daly et al. 2005; Prabhakar und Davis 2008). Diese Beobachtung konnte auch in unserer Untersuchung gemacht werden. Ebenso wies die größte Patientenzahl der multizentrischen Studie von Vilar, Freitas et al. 2008 ein Prolaktinom als Ursache der Hyperprolaktinämie auf. Die dabei ermittelte Prävalenz lag mit 56,2% höher als in unserer Untersuchung festzustellen war (37,7%). Ursächlich dafür kann eine bei uns in nur einem Zentrum mit 207 vs. 1234 wesentlich geringere Studienpopulation angenommen werden. Dies legt nahe, dass Vilar, Freitas et al. 2008 zu exakteren Zahlenwerten gelangen konnten.

Allerdings ist zu beachten, dass sich vor allem die Unterscheidung zwischen prolaktinproduzierendem und hormoninaktivem HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie häufig als schwierig darstellt und hier Fehldiagnosen möglich sind. Da letztgenannte mit 15 - 51% einen großen Anteil der hypophysären Tumore darstellen (Gspöner, De Tribolet et al. 1999; Daly, Rixhon et al. 2006; Saeger, Ludecke et al. 2007) und über ein Drittel dieser Patienten (38,5-44,8%) eine Begleithyperprolaktinämie aufweisen (Karavitaki, Thanabalasingham et al. 2006; Cury, Fernandes et al. 2009; Behan, O'Sullivan et

al. 2013), ist die Differenzierung zwischen den beiden Tumorentitäten in der Praxis sehr relevant.

Dieser Aspekt war in unseren Daten zu erkennen: Die Diagnose der HVL-Adenome mit Begleithyperprolaktinämie wurde mit 18,8% am zweithäufigsten gestellt. Obwohl die entsprechende Prävalenz bei Vilar, Freitas et al. 2008 mit 6,6% zwar niedriger lag, stellt diese Diagnose keine Seltenheit dar (Cury, Fernandes et al. 2009). Die Differenzierung der beiden Tumorentitäten ist allerdings nicht mittels bildgebender Verfahren möglich, weshalb die Untersuchung des Prolaktinspiegels ein Schwerpunkt der Diagnostik ist.

In der Literatur werden Serumkonzentrationen über 5000 mU/l als wegweisend für die Diagnose eines Prolaktinoms angenommen (Chahal und Schlechte 2008; Vilar, Freitas et al. 2008; Melmed, Casanueva et al. 2011). In unserem Patientenkollektiv lag der mediane Hormonspiegel mit 5617 mU/l [81–317350] oberhalb dieses Richtwertes, jedoch waren deutliche Unterschiede in Abhängigkeit zur Tumorgroße feststellbar. So wiesen vor allem Patienten mit einem Makroprolaktinom einen mit 9900 mU/l [754–317350] stark erhöhten Spiegel auf. Allerdings erreichten lediglich 67,5% dieser Patienten Werte oberhalb von 5000 mU/l. Um die Mehrheit unserer Patienten (80,0%) zu erfassen, müsste dieser Grenzwert auf 4000 mU/l gesenkt werden. Zum gleichen Ergebnis kamen, trotz umrechnungsbedingt gering höher angesetzter Grenzwerte, Vilar, Freitas et al. 2008 in ihrer Studie: 65,0% ihrer Patienten mit einem Makroprolaktinom wiesen Prolaktinspiegel über 5300 mU/l auf und 86,0% Werte oberhalb von 4240 mU/l. Im Gegensatz dazu zeigten unsere Patienten mit einem Mikroprolaktinom mit einem medianen Prolaktinspiegel von 1698 mU/l [81–9755] signifikant niedrigere Werte ($p < 0,0001$). Auch in der Literatur sind bei diesen Tumoren geringere Spiegel beschrieben, welche in der Mehrheit der publizierten Studien bei 1600 – 4000 mU/l lagen (Pinzone, Katznelson et al. 2000; Touraine, Plu-Bureau et al. 2001; Colao, Sarno et al. 2003; Berinder, Stackenas et al. 2005; Vilar, Freitas et al. 2008). Eine nicht zu vernachlässigende Patientenanzahl fand sich aber auch sowohl mit noch niedrigeren Prolaktinkonzentrationen als auch mit deutlich höheren Werten von bis über 10000 mU/l. Diese große Spannweite zeigte ebenso unser Kollektiv. Lediglich die Hälfte der Patienten mit einem Mikroprolaktinom wies Hormonspiegel zwischen 1000 – 2999 mU/l auf und jeweils 22,7% zeigten Werte von unter 1000 mU/l beziehungsweise über 5000 mU/l. Trotz dieser großen Differenzen der Serumspiegel wiesen in Übereinstimmung mit der Literatur unsere Patienten mit einem Prolaktinom statistisch signifikant höhere mediane Prolaktinkonzentrationen als alle

anderen Diagnosegruppen auf ($p < 0,0001$).

Demzufolge lag der mediane Prolaktinspiegel unserer Patienten mit einem HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie unabhängig von der Tumorgroße mit 765 mU/l [382-3476] in einem wesentlich niedrigeren Bereich. Auch Kinoshita, Hama et al. 2011 zeigten mit separat untersuchten Werten für Männer und Frauen mit 517 mU/l bzw. 863 mU/l die gleiche Größenordnung der Serumkonzentrationen auf. Weitere Studien stellten ausschließlich Hormonspiegel von weniger als 2000 mU/l bei HVL-Adenomen fest (Karavitaki, Thanabalasingham et al. 2006; Prabhakar und Davis 2008; Behan, O'Sullivan et al. 2013), was auch auf 92,3% unserer Patienten zutraf. Die übrigen 7,7% unserer Patienten wiesen gering höhere Werte auf. Ursächlich dafür kann eine bei diesen Patienten zeitweise zusätzliche Einnahme von Antidepressiva oder Neuroleptika sein. Bestätigung findet diese Annahme bei Karavitaki, Thanabalasingham et al. 2006, welche in ihrer Studie ebenso ausschließlich bei Patienten mit einem HVL-Adenom Hormonkonzentrationen von über 2000 mU/l fanden, die zusätzlich eine Medikation mit bekanntlich Prolaktinspiegel erhöhendem Effekt aufwiesen.

Ein separater Vergleich in Abhängigkeit zur Tumorgroße zeigte, dass die medianen Prolaktinspiegel unserer Patienten mit einem Makroprolaktinom mit 9900 mU/l [754-317350] erheblich höher waren als jene der Patienten mit einem hormoninaktiven Makroadenom der Hypophyse mit Begleithyperprolaktinämie (769 mU/l [382-3476], $p < 0,0001$). Bezogen auf die dazugehörigen Patientenkollektive mit einer jeweiligen Tumorgroße von weniger als 10 mm erlangte der Unterschied zwar ebenso eine statistische Signifikanz, fiel aber geringer aus (Mikroprolaktinom: 1698 [81-9755] vs. HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie: 726 mU/l [400-1002], $p = 0,01$). Dies liegt darin begründet, dass 54,5% unserer Patienten mit einem Mikroprolaktinom Hormonspiegel unterhalb von 2000 mU/l aufwiesen. Demnach schlussfolgerten Karavitaki, Thanabalasingham et al. 2006 und Gsponer, De Tribolet et al. 1999, dass die Differenzierung von HVL-Adenomen mit einer Größe von kleiner als 10 mm nicht anhand der Prolaktinwerte vorgenommen werden kann und nur hypophysäre Raumforderungen mit einem Durchmesser von über 10 mm mit Prolaktinspiegeln von mehr als 2000 mU/l als Prolaktinome zu klassifizieren sind. Dem entgegen steht die Meinung von Kawaguchi, Ogawa et al. 2014. Diese maßen bei 4,2% ihrer 212 Patienten mit einem hormoninaktiven HVL-Adenom Hormonspiegel von mehr als 2000 mU/l, weshalb sie eine sichere Diagnosestellung erst bei Werten jenseits von 4200 mU/l als möglich erachten. Da allerdings keine Berücksichtigung anderer Pro-

laktinspiegel erhöhender Faktoren in ihren Untersuchungen stattfand, ist diese Annahme kritisch zu betrachten. Dennoch bleibt ein diagnostisches Problem bei der Differentialdiagnostik von HVL-Adenomen mit einer Größe von weniger als 10 mm bzw. bei Makroadenomen mit Prolaktinspiegeln unterhalb von 2000 mU/l bestehen. Wegweisend stellt sich in diesen Fällen der Therapieverlauf mit Dopaminagonisten dar, in welchem es neben einer Prolaktinspiegelsenkung lediglich bei Prolaktinomen zu einer Reduktion der Tumormasse kommt, wohingegen hormoninaktive Adenome keine Größenänderung aufweisen (Bevan, Webster et al. 1992; Kawaguchi, Ogawa et al. 2014). Deshalb raten Kawaguchi, Ogawa et al. 2014 zu einer sorgfältigen MRT-Kontrolle der betreffenden Patienten in den ersten 24 Monaten nach Therapiebeginn.

Auch die Differenzierung zwischen HVL-Adenomen und parasellären Tumoren mit Begleithyperprolaktinämie kann aufgrund der räumlichen Nähe unter Umständen schwierig sein. Letztgenannte wurden in der Studie von Vilar, Freitas et al. 2008 nicht aufgeführt, erlangten aber in unserer Untersuchung eine Prävalenz von 7,7%, obwohl eine Hyperprolaktinämie als sehr seltenes Symptom dieser Geschwülste beschrieben wird (Jenkins, Gilbert et al. 1976; Glezer, Paraiba et al. 2008; Kumar, Singh et al. 2009).

Da ursächlich für erhöhte Prolaktinkonzentrationen bei parasellären Tumoren der gleiche Pathomechanismus wie bei hormoninaktiven HVL-Adenomen angenommen wird, werden diese auch gemeinsam als „Pseudoprolaktinome“ zusammengefasst (Grossman und Besser 1985; Smith und Laws 1994). Demzufolge stehen die in der Literatur beschriebenen Prolaktinspiegel der parasellären Tumore von weniger als 2000 mU/l (Jenkins, Gilbert et al. 1976; Kumar, Singh et al. 2009) in Übereinstimmung mit publizierten Daten von Patienten mit HVL-Adenomen. Unser Ergebnis lässt sich damit gut vereinbaren, da der mediane Hormonspiegel bei 941 mU/l [430-2527] lag und mit 93,8% die überwiegende Mehrheit der Patienten Werte unterhalb von 2000 mU/l aufwies. Außerdem ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu Patienten mit einem HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie finden.

Eine ähnliche Größenordnung der Prolaktinspiegel wie die Patienten mit einem „Pseudoprolaktinom“ wiesen auch unsere Patienten mit einer Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis auf. Ihr medianer Hormonspiegel lag bei 727 mU/l [64-5425], wobei die Unterschiede zwischen den einzelnen Ätiologien dieser Gruppe keine statistische Signifikanz erreichten.

Die größte Patientenanzahl dieser Gruppe stellte das Kollektiv der Patienten mit einer idiopathischen Hyperprolaktinämie dar. Ihre Prävalenz lag bezogen auf das Gesamtkollektiv bei 18,8% und war damit deutlich größer als die mit 3,6% ermittelte Prävalenz von Vilar, Freitas et al. 2008 in ihrer Studie. Neben der unterschiedlichen Größe der Studienkollektive müssen auch nicht diagnostizierte Mikroprolaktinome als Ursache der Diskrepanz diskutiert werden: Bei 46,2% unserer Patienten mit einer idiopathischen Hyperprolaktinämie wurde durch die behandelnden Ärzte der Verdacht auf ein prolaktinproduzierendes Adenom gestellt, welcher jedoch in einer MRT-Untersuchung nicht bestätigt werden konnte. Allerdings können HVL-Adenome am Universitätsklinikum Jena erst ab einer Größe von 3 mm sicher nachgewiesen werden. Da hierdurch ein Vorliegen von kleineren Prolaktinomen nicht ausgeschlossen werden konnte, könnte es zu einer Überschätzung der Prävalenz der idiopathischen Hyperprolaktinämie in unserer Studie gekommen sein. Diese These kann einerseits durch die Ergebnisse prospektiver Langzeitstudien bekräftigt werden, die bei 10%, in einer Publikation sogar bei 22%, der Patienten mit einer idiopathischen Hyperprolaktinämie im Verlauf von 2 - 6 Jahren ein Auftreten von Mikroprolaktinomen feststellten (Pontiroli und Falsetti 1984; Schlechte, Dolan et al. 1989; Molitch 2002). Andererseits können diese Daten auch auf eine vermehrte Neuentstehung von Prolaktinomen bei Patienten mit einer zuvor bestehenden Hyperprolaktinämie unbekannter Genese hinweisen.

Damit erlangt die Beurteilung des Prolaktinspiegels bei der Differenzierung von kleinen Mikroprolaktinomen und idiopathischer Hyperprolaktinämie an Bedeutung. In der Literatur wird dieser bei der zuletzt genannten Patientengruppe mit unter 2000 - 3000 mU/l angegeben (Pontiroli und Falsetti 1984; Martin, Kim et al. 1985; Schlechte, Dolan et al. 1989; Casanueva, Molitch et al. 2006; Buyukbayrak, Karageyim Karsidag et al. 2010). Im Gegensatz dazu stellten Vilar, Freitas et al. 2008 bei ihren Patienten mit einer idiopathischen Hyperprolaktinämie mediane Werte von 3450 mU/l mit einem Maximalwert von ca. 7000 mU/l fest. In unserer Arbeit lag der Prolaktinspiegel mit 722 mU/l [64-5425] im Median deutlich niedriger, wobei 92,3% der Patienten Serumwerte von weniger als 3000 mU/l aufwiesen. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass bei 10,3% unserer Patienten mit einer idiopathischen Hyperprolaktinämie die Hormonspiegel sogar im Normbereich lagen. Diese wurden am Universitätsklinikum Jena gemessen und mussten in die Berechnung mit einbezogen werden, wenn die Hyperprolaktinämie nur anamnestisch bekannt, auswertig festgestellt oder bereits eine Thera-

pie mittels Dopaminagonisten eingeleitet wurden war und keine Befunde über die primären Prolaktinkonzentrationen vorlagen. Demnach besteht die Möglichkeit, dass die Serumwerte dieses Patientenkollektivs eher in höheren Bereichen liegen könnten. Dies würde die Differentialdiagnostik weiter erschweren, denn bereits 72,7% unserer Patienten mit einem Mikroprolaktinom wiesen ebenfalls Werte unterhalb von 3000 mU/l auf. Demzufolge ist eine Unterscheidung anhand der Prolaktinspiegel kaum möglich, weshalb Verlaufskontrollen bei Patienten mit einer idiopathischen Hyperprolaktinämie entscheidend sind, um das Neuauftreten eines Prolaktinoms frühestmöglich zu diagnostizieren.

Neben den bisher genannten Ätiologien sind in der Literatur ebenso bei anderen hypophysären Erkrankungen wie der Empty Sella und der chronischen Hypophysitis milde Prolaktinspiegelerhöhungen mit geringeren Werten als 2000 mU/l beschrieben (Kamel, Ilgin et al. 1999; De Marinis, Bonadonna et al. 2005; Del Monte, Foppiani et al. 2006; Aruna, Sowjanya et al. 2014). Unsere Patienten lagen mit einer medianen Serumkonzentration von 935 mU/l [473-2098] und einem Höchstwert von 2098 mU/l nahezu vollständig unter diesem Richtwert. Allerdings sind bei Patienten mit einer chronischen Hypophysitis auch Hypoprolaktinämien beschrieben und Studien zufolge kommt es nur bei 5-23% dieser Patienten zu einer Hyperprolaktinämie (Kamel, Ilgin et al. 1999; Caturegli, Newschaffer et al. 2005). Weiterhin tritt diese hypophysäre Erkrankung mit einer bisher noch unbekannten Inzidenz sehr selten auf (Glezer, Paraiba et al. 2008). Dies gibt Anlass zur Vermutung, dass die in unserer Untersuchung ermittelte Prävalenz von 0,5% als Ursache einer Hyperprolaktinämie aufgrund des kleinen Studienkollektivs höher ist, als sie wahrscheinlich in der Praxis vorliegt und sie sich so in einem weitaus größeren Patientenkollektiv nicht darstellen würde. Unterstützt wird dies durch eine fehlende Aufführung der chronischen Hypophysitis als Ätiologie der Hyperprolaktinämie in der multizentrischen Studie von Vilar, Freitas et al. 2008. Dies trifft ebenso auf die Diagnose der Empty Sella zu, welche keiner der 1234 Patienten von Vilar, Freitas et al. 2008 aufwies. Studien zufolge steht diese Erkrankung mit einer maximalen, statistisch ermittelten Prävalenz von 7% im Zusammenhang mit einer Hyperprolaktinämie (Gsponer, De Tribolet et al. 1999; De Marinis, Bonadonna et al. 2005; Del Monte, Foppiani et al. 2006; Ghatnatti, Sarma et al. 2012; Rani, Maheshwari et al. 2013). Da diese Diagnose in der Literatur als Ursache der Hormonspiegelerhöhung wenig benannt ist, scheint auch hier die wirkliche Prävalenz niedriger und

eher in der Größenordnung des von uns ermittelten Wertes von 1,0% zu liegen.

Im Gegensatz zu den genannten hypophysären Erkrankungen ist die medikamenteninduzierte Hyperprolaktinämie laut Literatur eine häufiger anzutreffende Differentialdiagnose. Diese zeigte in unserem Patientenkollektiv eine Prävalenz von 9,7%. Damit war sie geringer als jene der multizentrischen Studie von Vilar, Freitas et al. 2008, welche bei 14,5% lag. Bei der Beurteilung dieser Angaben sind folgende wichtige Aspekte zu berücksichtigen: Derzeitig ist eine Vielzahl an Medikamenten bekannt, die zu einer Prolaktinspiegelerhöhung führen können, wobei in Studien oftmals lediglich die bekanntesten unter ihnen Berücksichtigung finden und zusätzlich bei einigen Wirkstoffen die Effekte auf die Prolaktinkonzentrationen im Serum umstritten sind. Weiterhin ist das Auftreten der medikamenteninduzierten Hyperprolaktinämie abhängig von der Prävalenz der jeweiligen Grunderkrankungen und dazugehörigen Häufigkeit der Verschreibungen der entsprechenden Medikamente. Damit sind Aussagen zur genauen Größenordnung der Prävalenz der medikamenteninduzierten Hyperprolaktinämie stark eingeschränkt.

In unserer Untersuchung wies, entsprechend den Angaben der Literatur, mit 65,0% der größte Anteil der Patienten eine Einnahme von Neuroleptika auf, gefolgt von der Wirkstoffgruppe der Antidepressiva mit 25,0% der Patienten. Die bisher publizierten Daten über die Höhe des Hormonspiegels differieren dabei in Abhängigkeit zum betreffenden Medikament bzw. einer Kombination dieser. Hinzu kommt eine von Smith, Wheeler et al. 2002 beschriebene positive Korrelation von Prolaktinspiegel und Medikamentendosis bei Neuroleptika. Trotz dieser Aspekte sind in der Literatur am häufigsten Hormonspiegel von weniger als 2100 mU/l bei Patienten mit einer medikamenteninduzierten Hyperprolaktinämie angegeben (Smith, Wheeler et al. 2002; Molitch 2005; Akbas, Gungor et al. 2013; Peuskens, Pani et al. 2014). In Übereinstimmung dazu zeigte unser Patientenkollektiv mediane Prolaktinwerte von 849 mU/l [383-3489] mit der Mehrheit (80,0%) an Patienten mit Spiegelwerten unterhalb von 2000 mU/l. Das Ergebnis von Bushe und Shaw 2007 wies mit 87,0% an Patienten mit Werten unterhalb dieses Richtwertes die gleiche Größenordnung auf. Dennoch stellten andere Autoren durchaus mediane Werte von ca. 2200 mU/l mit bis zu 8000 mU/l (Vilar, Freitas et al. 2008) sowie Spiegel von 4000 mU/l bei Patienten unter Risperidon (Kearns, Goff et al. 2000) und Werte bis zu 4200 mU/l bei der Einnahme von Me-

toclopramid bzw. Domperidon fest (Healy und Burger 1978; Fujino, Kato et al. 1980). Damit ist eine Unterscheidung dieser Diagnose zu den bereits genannten Ätiologien anhand des Prolaktinspiegels nicht zielführend. Dennoch steigt nach Meinung einiger Autoren ab Werten von über 2500 - 3000 mU/l die Wahrscheinlichkeit, dass anstelle der Medikation ein Prolaktinom die Ursache der Hyperprolaktinämie ist (Bushe und Shaw 2007; Akbas, Gungor et al. 2013). Insbesondere trifft dies bei einem Ausbleiben der Reduktion des Prolaktinspiegels nach dem Absetzen der betreffenden Medikation zu, was die Methode der Wahl zur Diagnose einer medikamenteninduzierten Hyperprolaktinämie darstellt (Akbas, Gungor et al. 2013).

Eine weitere im Zusammenhang mit einer Hyperprolaktinämie stehende Diagnose ist die primäre Hypothyreose. Diese wurde als ursächlich für die Erhöhungen des Prolaktinspiegels bei 4,8% unserer Patienten festgestellt, was vergleichbar mit dem Ergebnis von Vilar, Freitas et al. 2008 mit einer Prävalenzangabe von 6,3% ist. Damit ist die primäre Hypothyreose eher als eine seltenere Ursache der Prolaktinspiegelerhöhung einzustufen. Dies kann in der Beobachtung, dass diese Erkrankung nicht in allen Fällen zu einer Hyperprolaktinämie führt, begründet liegen. Die bisher publizierten Daten zeigten erhöhte Serumkonzentrationen von Prolaktin bei 8 – 22% der Patienten mit einer subklinischen und bei 10 – 39% bei Patienten mit einer manifesten Hypothyreose (Honbo, van Herle et al. 1978; Raber, Gessl et al. 2003; Hekimsoy, Kafesciler et al. 2010; Goel, Kahkasha et al. 2015). Die dabei angegebenen Prolaktinspiegel waren geringer als 2000 mU/l und lagen oftmals sogar unterhalb von 1000 mU/l, wobei sich die Werte bei einer subklinischen Hypothyreose niedriger als bei einer manifesten Hypothyreose darstellten (Raber, Gessl et al. 2003; Hekimsoy, Kafesciler et al. 2010; Goel, Kahkasha et al. 2015). Dies kann mit der von Honbo, van Herle et al. 1978 festgestellten signifikanten Korrelation zwischen dem Prolaktinspiegel und den Serumkonzentrationen von TSH zusammenhängen. Die medianen Prolaktinwerte unseres Kollektivs von 610 mU/l mit einer Spannweite von 419 – 1038 mU/l stimmten dabei mit den genannten Angaben der Publikationen überein. Damit wiesen diese Patienten im Vergleich zu den Patienten mit anderen Ätiologien in unserer Untersuchung die niedrigsten Hormonspiegel auf. Dies war auch im Studienkollektiv von Vilar, Freitas et al. 2008 zu beobachten. Da bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten die Prolaktinspiegel im Zuge der Substitutionstherapie der Hypothyreose wieder in den Normbereich sinken (Raber, Gessl et al. 2003), stellt die Hyperprolak-

tinämie eher einen nicht behandlungsbedürftigen Nebenfund dieser Erkrankung dar.

Dieser Aspekt trifft ebenso auf die Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zu. Hier stellt die Hyperprolaktinämie einen begleitenden Befund dar, welcher nach einer Nierentransplantation rückläufig ist (Saha, Saha et al. 2002). Aus diesem Grund bedarf die Hormonspiegelerhöhung in der Regel keiner endokrinologischen Abklärung. Dies erklärt, weshalb die chronische Niereninsuffizienz als Ursache der Prolaktinspiegelerhöhung in entsprechenden Studien keine Erwähnung fand und die von uns ermittelte Prävalenz von 1,0% als nicht der Realität entsprechend angesehen werden muss. Außerdem weisen lediglich 30 - 50% der Patienten mit einer chronischen Nierenfunktionsstörung eine Hyperprolaktinämie auf (Niemi, Niemi et al. 2012). Die dabei gemessenen Hormonwerte liegen laut publizierter Daten in einem Bereich um 800 mU/l (Sievertsen, Lim et al. 1980; Lim und Ferrari 1981; Saha, Saha et al. 2002) und können bei steigender Schwere der Niereninsuffizienz bzw. bei Durchführung einer Nierenersatztherapie ansteigen, wobei meist Serumwerte von 2200 mU/l nicht überschritten werden (Hou, Grossman et al. 1985). In Übereinstimmung dazu wurden bei unseren beiden Patienten Hormonspiegel von 919 mU/l und 933 mU/l festgestellt.

Zusammenfassend spielt die Prolaktinspiegelerhöhung der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz in der Differentialdiagnostik der Hyperprolaktinämie jedoch nahezu keine Rolle.

Klinische Parameter

Neben der Untersuchung des Prolaktinspiegels war auch die Betrachtung weiterer klinischer Parameter der verschiedenen Differentialdiagnosen ein Bestandteil unserer Arbeit.

Den ersten Schwerpunkt stellte die Darstellung der Geschlechtsverteilung dar. Hierbei war im Gesamtkollektiv festzustellen, dass eine Hyperprolaktinämie mit einem Anteil von 64,3% häufiger bei Frauen als bei Männern auftrat. Das gleiche Ergebnis war mit einem Frauenanteil von 66,2% (Colao, Sarno et al. 2003) und sogar 78,4% (Vilar, Freitas et al. 2008) auch in vergleichbaren Publikationen aufgeführt. Bei der separaten Betrachtung der Geschlechtsverteilung der einzelnen Differentialdiagnosen unserer Studie

waren ebenso vorwiegend weibliche Patienten zu finden, wobei im Vergleich der einzelnen Ätiologien untereinander keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden konnten.

So waren in unserem Patientenkollektiv mit einem Prolaktinom mit 64,1% vermehrt Frauen vertreten. Dies deckte sich mit den ermittelten Anteilen anderer Studien von 64% - 84% weiblichen Patienten (Nishioka, Haraoka et al. 2002; Colao, Sarno et al. 2003; Vilar, Freitas et al. 2008; Cander, Gul et al. 2014).

Im Vergleich dazu wies unser Kollektiv der HVL-Adenome mit Begleithyperprolaktinämie mit 59,0% einen geringfügig niedrigeren Frauenanteil auf. Vergleichbare Angaben ließen sich auch in anderen Studien finden, die mit 61 - 67% ebenso eine Dominanz von weiblichen Patienten aufzeigten (Karavitaki, Thanabalasingham et al. 2006; Vilar, Freitas et al. 2008; Kinoshita, Hama et al. 2011).

Bei einer Zusammenfassung aller Ätiologien der Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis in unserer Studie ließ sich die bereits genannte Tendenz mit 70,3% Frauen auch in diesem Kollektiv beobachten, wobei die einzelnen Diagnosegruppen zum Großteil einen höheren Frauenanteil aufwiesen. Andere Publikationen zeigten, bezogen auf Patienten mit einer medikamenteninduzierten bzw. durch eine primäre Hypothyreose ausgelösten Hyperprolaktinämie, ebenfalls eine Dominanz an weiblichen Patienten mit 60% - 77% (Vilar, Freitas et al. 2008) und sogar bis zu 100% Frauen in einer Untersuchung, welche allerdings eine sehr kleine Kollektivgröße von 15 Patienten aufwies (Colao, Sarno et al. 2003). Auch unter den Patienten mit einer idiopathischen Hyperprolaktinämie befanden sich in unserer Untersuchung mit 79,5% mehr Frauen, was von Vilar, Freitas et al. mit 89% Patientinnen in ihrer Studie bestätigt wurde. Ein weiterer Vergleich mit publizierten Daten wird durch den Einschluss von meist ausschließlich weiblichen Patienten in Studien limitiert, da diese aufgrund der besseren Objektivierbarkeit der durch die Hyperprolaktinämie ausgelösten Symptome im Vergleich zu Männern (Delgrange, Trouillas et al. 1997) wahrscheinlich bevorzugt untersucht wurden. Zusätzlich muss, außer bei der idiopathischen Hyperprolaktinämie, ein eventuell bestehender Geschlechtsunterschied in der Prävalenz der jeweiligen Grunderkrankungen des Patientenkollektivs ohne Tumornachweis diskutiert werden. Somit lässt sich lediglich sicher feststellen, dass Prolaktinome, HVL-Adenome mit Begleithyperprolaktinämie und idiopathische Hyperprolaktinämien in Übereinstimmung unserer Daten mit denen der Literatur bei Frauen häufiger auftreten.

Im Gegensatz dazu war die Geschlechtsverteilung in unserer Untersuchung bei Patienten mit einem parasellären Tumor mit Begleithyperprolaktinämie ausgeglichen. Aufgrund der Heterogenität dieser Gruppe ist allerdings die Aussagekraft des Ergebnisses eingeschränkt. Ein Vergleich der Geschlechtsverteilung wäre demnach separat für jede Tumorentität nötig, worauf aufgrund zu geringer Patientenzahlen verzichtet wurde.

Ein weiterer wichtiger klinischer Parameter ist das Alter der Patienten. Dieses lag in unserem Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 43,0 Jahren [8-82], wobei Frauen mit 39,0 Jahren [8-82] im Vergleich zu Männern mit 55,5 Jahren [17-79] signifikant jünger waren ($p < 0,0001$). Andere Autoren gaben einen etwas früheren Häufigkeitsgipfel von 25 - 34 Jahren bei Frauen an, belegten aber ebenso eine spätere Diagnosestellung der Hyperprolaktinämie bei Männern (Ciccarelli, Daly et al. 2005; Kars, Souverein et al. 2009). Auch in der diagnosespezifischen Betrachtung der Altersverteilung konnte bei unseren Patienten mit einem Prolaktinom (Frauen: 36,0 [8-72] vs. Männer: 54,5 Jahre [21-73], $p < 0,01$) sowie bei Patienten ohne Tumornachweis (Frauen: 34,0 [16-69] vs. Männer: 51,5 Jahre [17-79], $p < 0,01$) ein signifikant jüngeres Manifestationsalter bei Frauen gezeigt werden. Die gleiche Tendenz fand sich ebenfalls im Patientenkollektiv mit einem HVL-Adenom, allerdings ohne signifikanten Unterschied (53,0 [19-82] vs. 63,0 Jahre [39-79], n.s.). Hingegen zeigte eine Publikation über Patienten mit einem HVL-Adenom, von denen ein Teil eine Prolaktinspiegelerhöhung aufwies, ein signifikant jüngeres Alter bei Frauen (Schaller 2003). Im Gegensatz zu den genannten Daten wiesen Frauen mit einem parasellären Tumor mit Begleithyperprolaktinämie in unserer Studie mit 60,5 Jahren [16-79] ein höheres Alter bei Diagnosestellung als Männer (44,0 Jahre [20-60], n.s.) auf. Dieses Ergebnis ist jedoch kritisch zu betrachten, da der Altersunterschied keine statistische Signifikanz erreichte und die zu geringen Patientenzahlen bei der separaten Betrachtung der verschiedenen Tumore einen Vergleich der Altersverteilung in Bezug zum Geschlecht nicht ermöglichten.

Beim Vergleich der einzelnen Diagnosegruppen untereinander waren zum Teil signifikante Unterschiede in der Altersverteilung festzustellen. So waren die Patienten mit einem HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie mit 62,0 Jahren [19-82] deutlich älter als die Patienten mit einem Prolaktinom (42,5 Jahre [8-73], $p < 0,0001$) bzw. die Patienten ohne einen Tumornachweis (36,0 Jahre [16-79], $p < 0,0001$). Ebenso stellten die Patienten mit einem hormoninaktiven HVL-Adenom bei der brasilianischen Studie von Vilar, Freitas

et al. 2008 im Mittel die älteste Patientengruppe dar. Allerdings waren sie mit einem mittleren Alter von 43,9 Jahren deutlich jünger als in unserer Untersuchung. Eher in Übereinstimmung mit unseren Daten zeigten andere europäische Studien Altersverteilungen von 50 - 60 Jahren (Gspöner, De Tribolet et al. 1999; Karavitaki, Thanabalasingham et al. 2006). Hierbei ist die bereits genannte geschlechtsspezifische Altersdifferenz der Patienten zu berücksichtigen, welche je nach entsprechender Patientenverteilung einer Studie zu einer Verschiebung der Altersverteilung führen kann.

Dies ist ebenso zutreffend für die Patienten mit einem Prolaktinom und kann als Ursache für die große Spannweite des mittleren Alters von 28 – 44 Jahren aus verschiedenen Publikationen angesehen werden (Gspöner, De Tribolet et al. 1999; Colao, Sarno et al. 2003; Vilar, Freitas et al. 2008; Cander, Gul et al. 2014). Unsere Patienten lagen mit einem medianen Alter von 42,5 Jahren [8-73] eher im höheren Bereich dieser Altersspanne.

Die Studienteilnehmer mit einem parasellären Tumor mit Begleithyperprolaktinämie zeigten mit einem medianen Alter von 53,0 Jahren [16-79] wie die Patienten mit einem HVL-Adenom ein etwas höheres Alter bei Diagnosestellung. Ebenso waren sie signifikant älter als unsere Patienten ohne Tumornachweis ($p < 0,05$). Wie bereits bei der Geschlechtsverteilung erwähnt, ist jedoch auch hier die Vergleichbarkeit dieses Ergebnisses aufgrund der Heterogenität dieses Patientenkollektivs limitiert.

Dieser Aspekt betrifft ebenso die Patienten mit einer Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis, da deren Alter vom Manifestationszeitpunkt der Grunderkrankung bzw. dem Beginn der Einnahme Prolaktinspiegel erhöhender Medikamente abhängt, wovon lediglich die idiopathische Hyperprolaktinämie ausgenommen ist. Allerdings ließen sich in unserer Untersuchung keine signifikanten Altersunterschiede zwischen den einzelnen Ätiologien dieser Gruppe aufzeigen. So war mit einem medianen Alter von 36,0 Jahren [16-79] bei den Patienten ohne einen Tumornachweis eine Tendenz zur Manifestation in jüngeren Jahren festzustellen. Diese wurde auch durch andere Autoren bei Patienten (mittleres Alter von 28 - 43 Jahren) mit einer idiopathischen, medikamenteninduzierten oder im Zusammenhang mit einer primären Hypothyreose bestehenden Hyperprolaktinämie beschrieben (Schlechte, Dolan et al. 1989; Colao, Sarno et al. 2003; Vilar, Freitas et al. 2008).

Weiterhin schloss unsere Untersuchung von klinischen Parametern den BMI ein. Dieser ergab zum jeweiligen Zeitpunkt der Diagnosestellung einen mittleren Wert von $28,2 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$ im Gesamtkollektiv. Statistisch bedeutende

Unterschiede zwischen den einzelnen Differentialdiagnosen sowie im Geschlechtsunterschied innerhalb einer Ätiologie waren, außer in der Gruppe der Prolaktinome, nicht zu beobachten.

Im Patientenkollektiv mit einem prolaktinproduzierenden Adenom wiesen die männlichen Patienten im Vergleich zu den weiblichen Patienten einen signifikant höheren BMI auf ($29,5 \pm 6,2$ vs. $25,0 \pm 5,5$ kg/m², $p=0,001$). Ebenso war dieser bei Patienten mit einem Makroprolaktinom höher als bei Patienten mit einem Mikroprolaktinom ($25,0 \pm 5,5$ vs. $29,5 \pm 6,2$ kg/m², $p=0,001$). Um die alleinige Beeinflussung dieses Ergebnisses durch die geschlechtsspezifische Verteilung der Mikro- und Makroadenome auszuschließen, fand die Untersuchung separat für die Geschlechter statt. Dabei zeigte sich, dass Frauen mit einem Makroprolaktinom ebenso einen höheren BMI aufwiesen als Patientinnen mit einem Mikroprolaktinom ($27,9$ [15,9-38,7] vs. $23,9$ kg/m² [18,5-42,3], $p<0,01$). Der Vergleich der Männer erbrachte keinen wesentlichen Unterschied (Makroprolaktinom: $33,2$ [21,4-46,0] vs. Mikroprolaktinom: $31,6$ kg/m² [25,6-36,9], n.s.), was sich auf die zu geringe Anzahl an männlichen Patienten mit einem Mikroprolaktinom in unserer Studie zurückführen lässt. Diese Ergebnisse könnten auf einen möglichen Zusammenhang von einer Hyperprolaktinämie und einem höheren BMI hinweisen. Im Widerspruch zu dieser These steht allerdings der fehlende Unterschied im BMI zwischen dem Patientenkollektiv Prolaktinom und den restlichen Diagnosegruppen, die deutlich geringere Prolaktinspiegel aufwiesen. In der Literatur ist bisher nicht geklärt, in wie weit der Prolaktinspiegel einen Einfluss auf den BMI hat. So sind sowohl Studien zu finden, die keinen Zusammenhang zwischen Hyperprolaktinämie und Körpergewicht zeigten (Atmaca, Bilgici et al. 2013) als auch Daten, die einen signifikant höheren BMI bei Patienten mit einem Prolaktinom im Vergleich zur Normalbevölkerung belegten (Jiang, He et al. 2013) sowie einen verstärkten Körperfettanteil bei Männern mit einem unbehandelten Prolaktinom im Gegensatz zu männlichen Patienten unter Therapie des Tumors und einer Kontrollgruppe fanden (Naliato, Violante et al. 2008). Bei der Beurteilung des BMI ist jedoch zu beachten, dass das Körpergewicht neben der in unserer Studie nicht berücksichtigten Altersabhängigkeit, durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird und ein Mechanismus der zur Gewichtszunahme bei einer Prolaktinspiegelerhöhung führt, bisher nicht bekannt ist (dos Santos Silva, Barbosa et al. 2011). Da zusätzlich keine positive Korrelation vom Prolaktinspiegel und dem BMI nachgewiesen werden konnte (dos Santos Silva, Barbosa et al. 2011), keine verwertbaren Unterschiede festzustellen waren

und die Vielzahl an beeinflussenden Faktoren die Beurteilung des BMI erschwert, ist auf eine unbedeutende Rolle des BMI in der Differentialdiagnostik der Hyperprolaktinämie zu schließen. Für spezifischere Aussagen sind jedoch weiterführende Studien erforderlich.

6.2 Erkrankungscharakteristiken und Therapieverlaufsanalyse von Patienten mit einem Prolaktinom

Die Therapieverlaufsanalyse der Patienten mit einem gesicherten Prolaktinom bezog sich in unserer Studie auf eine mediane Beobachtungsdauer von 6 Jahren [0,2-28,0]. Dabei bestand keine signifikante Differenz in der Dauer zwischen Patienten mit einem Mikro- und jenen mit einem Makroprolaktinom, was einen Vergleich der Parameter des Therapieverlaufs dieser Gruppen ermöglichte. Allerdings sind Limitationen in der Aussagekraft unserer Ergebnisse durch eine teilweise lückenhafte Datenerhebung gegeben, die durch den retrospektiven Charakter unsere Studie bedingt ist.

Nichtsdestotrotz ließ der Vergleich von Patienten mit einem Mikroprolaktinom bzw. einem Makroprolaktinom neben dem von uns geschlussfolgerten, für die Praxis irrelevanten Ergebnis im mittleren BMI aussagekräftige Unterschiede sowohl in der Therapieverlaufsanalyse als auch in klinischen Parametern bei Diagnosesicherung erkennen. Nach Meinung von Colao und Lombardi 1998 liegen diese in einem unterschiedlichen biologischen Verhalten beider Arten begründet, was bisher aber nicht verifiziert werden konnte. Zusätzlich dazu werden in der Literatur Differenzen der Erkrankungscharakteristika in Abhängigkeit zum jeweiligen Geschlecht diskutiert. In unserer Studie zeigte sich ein Unterschied in der Prävalenzverteilung der beiden Tumorguppen: Mikroprolaktinome wurden signifikant häufiger bei Frauen diagnostiziert (Frauen: 86,2 (n=25) vs. Männer: 13,8% (n=4), $p < 0,01$), wohingegen bei Makroprolaktinomen eine Gleichverteilung zu finden war (Frauen: 51,0 (n=25) vs. Männer: 49,0% (n=24), n.s.). Dies steht in Übereinstimmung mit der in der Literatur beschriebenen Beobachtung, dass Frauen überwiegend Mikroprolaktinome aufweisen und Makroprolaktinome eher bei männlichen Patienten vorkommen (Colao, Sarno et al. 2003; Daly, Rixhon et al. 2006). Ursächlich dafür werden verschiedene Ansatzpunkte diskutiert: Einige Autoren gehen von einer verzögerten Diagnosestellung bei Männern

aus, welche das höhere Alter dieser erklären würde (Gsponer, De Tribolet et al. 1999). So waren auch in unserem Kollektiv Männer signifikant älter als Frauen (54,5 [21-73] vs. 36,0 Jahre [8-72]), $p < 0,01$). Andere Studien bestätigten mit Altersangaben von 31 - 33 Jahren bei Frauen (Gsponer, De Tribolet et al. 1999; Buyukbayrak, Karageyim Karsidag et al. 2010; Cander, Gul et al. 2014) und 40 - 44 Jahren bei Männern (Berezin, Shimon et al. 1995; Gsponer, De Tribolet et al. 1999; Cander, Gul et al. 2014) diesen deutlichen Unterschied. Als Erklärung dafür dient die These, dass Libido- und Potenzstörungen von Männern, welche durch die Hyperprolaktinämie verursacht werden, nicht als Symptom interpretiert werden oder durch den Patienten, möglicherweise aufgrund von Scham, länger toleriert werden bzw. erst später auftreten (Delgrange, Trouillas et al. 1997; Colao, Sarno et al. 2003). Im Gegensatz dazu können Zyklusstörungen sowie eine Galaktorrhoe bei Frauen stärker wahrgenommen werden und führen zu frühzeitiger Diagnostik (Delgrange, Trouillas et al. 1997; Colao, Sarno et al. 2003). Allerdings zeigten weitere Studien eine stärkere Proliferation mit signifikant größeren Durchmessern und invasiverem Wachstum der Prolaktinome bei Männern sowie ein bedeutend häufigeres Auftreten von bromocriptinresistenten Makroprolaktinomen bei diesen (Delgrange, Trouillas et al. 1997; Schaller 2005; Cander, Gul et al. 2014), was eine generell geschlechtsabhängige Differenz im biologischen Wachstumsverhalten der Tumore vermuten lassen kann.

Weiterhin war festzustellen, dass in unserem Kollektiv die Patienten mit einer Tumorgroße unterhalb von 10 mm ein signifikant niedrigeres Alter aufwiesen als die Patienten mit Tumoren mit einem größeren Adenomdurchmesser (32,0 [19-55] vs. 52,0 Jahre [8-73], $p < 0,0001$), was anhand der publizierten Daten von Colao, Sarno et al. 2003 bestätigt wurde. Auch der nach Geschlechtern getrennte Altersvergleich erbrachte eine signifikant frühere Diagnosestellung sowohl bei Frauen mit einem Mikroprolaktinom (Mikroprolaktinom: 32,0 [19-50] vs. Makroprolaktinom: 46,0 Jahre [8-72], $p < 0,01$) als auch bei Männern mit diesem Tumor (Mikroprolaktinom: 35,5 [21-55] vs. Makroprolaktinom: 57,0 Jahre [22-73], $p < 0,05$). Weiterhin zeigten Delgrange, Trouillas et al. 1997 keine Korrelation der Dauer der Tumorerkrankung zur Tumorgroße, was gegen eine spätere Diagnosestellung mit nachfolgend höherer Prävalenz von Makroprolaktinomen bei Männern spricht. Anhand dessen lässt sich die These aufstellen, dass Prolaktinome mit einer Größe ab 10 mm im Vergleich zu Mikroprolaktinomen generell in höherem Alter diagnostiziert werden und durch die geschlechtsspezifische Verteilung die-

ser beiden Tumorgruppen in der Gesamtanalyse der Prolaktinome Männer bei Diagnosestellung älter sind als Frauen. Da allerdings Colao, Sarno et al. 2003 keine Korrelation zwischen Patientenalter und Tumorgröße feststellen konnten, kann dazu keine endgültige Aussage getroffen werden.

Symptome

Auf einen tumorgrößenabhängigen Vergleich bzgl. der geschlechtsspezifischen Häufigkeit von Symptomen wurde in unserer Untersuchung aufgrund der zu geringen Patientenanzahlen verzichtet. Diese entstanden durch eine nur bei 83,8% des Patientenkollektivs mögliche Datenerhebung zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung, sowie den Ausschluss von 22,0% der Frauen aufgrund einer bereits bestehenden Menopause, welche die Evaluation gonadaler Hormonstörungen nicht ermöglichte. Dennoch konnten die Ergebnisse unserer Arbeit einen Rückgang der Beschwerden im Therapieverlauf zeigen.

Vor Therapiebeginn wiesen die männlichen Patienten unserer Untersuchung zu 65,0% anamnestisch Libidostörungen und/oder eine erektile Dysfunktion auf. In Übereinstimmung damit steht das Ergebnis von Gsponer, De Tribolet et al. 1999, die in ihrer Studie bei 68% der Männer die genannten Symptome feststellten. Andere Autoren beschrieben mit 78% - 88% eine größere Anzahl (Pinzone, Katznelson et al. 2000; Colao, Sarno et al. 2003; Vilar, Freitas et al. 2008). Die Diskrepanz zu unserem Ergebnis kann einerseits durch die fehlende Dokumentation der Anamnese bei 28,6% unserer männlichen Patienten bedingt sein. Andererseits sind Feststellungen von Störungen der Libido sehr subjektiv und können zu Schwankungen in der Anzahl der Männer mit einer Angabe von Beschwerden führen. Dennoch ist festzustellen, dass ein Großteil der männlichen Patienten Symptome angab, die unter anderem eine Therapie des Prolaktinoms erforderlich machten. Diese führte über einen medianen Verlaufszeitraum von 11,0 Jahren [0,5-18,0] bei 61,5% der Patienten mit Beschwerden zu einem vollständigen Rückgang dieser. Der Vergleich mit anderen Studien ist aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns limitiert. So wurde ein Rückgang der Libidostörungen und/oder der erektilen Dysfunktion bei 42% nach sechs Monaten (Colao, Sarno et al. 2003) in einer anderen Studie bei 64,7% nach zwei Jahren (Colao, Vitale et al. 2004) und einer weiteren bei 46,4% nach einer medianen Dauer von 4 Jahren (Pinzone, Katznelson et al. 2000) bei Patienten mit ausschließlich medikamen-

töser Behandlung festgestellt. Im Gegensatz dazu gaben Verhelst, Abs et al. 1999 ohne Zeitangabe bei 81% ein Verschwinden der Beschwerden ihrer männlichen Patienten an. Diese wurden allerdings sowohl medikamentös als auch zum Teil zusätzlich operativ und mittels Radiatio behandelt, was ebenso auf unsere Patienten zutraf. Im Vergleich von Patienten mit einem Mikro- bzw. Makroprolaktinom wurden in anderen Studien sowohl eine ähnliche Anzahl an Patienten mit einem Symptommrückgang beider Gruppen (Pinzone, Katznelson et al. 2000) als auch höhere Anzahlen bei Patienten mit einer Adenomgröße von unter 10 mm (Colao, Vitale et al. 2004) beschrieben. Bei weiblichen Patienten zeigte die Studie von Touraine, Plu-Bureau et al. 2001 signifikant größere Prolaktinome bei Frauen mit Amenorrhoe im Vergleich zu jenen mit Oligomenorrhoe vor Therapiebeginn. Für weitere Belege einer Abhängigkeit der Tumorgöße zur Häufigkeit bzw. Schwere hormoneller Beschwerden sind jedoch weitere Untersuchungen nötig.

Wie bei den männlichen Patienten konnte auch bei Frauen ein Ansprechen der Therapiemaßnahmen in Bezug auf den Rückgang von Zyklusstörungen gezeigt werden: Vor Therapiebeginn wurde eine Oligomenorrhoe bzw. eine Amenorrhoe als Symptom der Hyperprolaktinämie bei 79,5% der Patientinnen unserer Studie eruiert. In anderen Publikationen wurden ähnliche Größenangaben aufgezeigt, die zwischen 72% und 89% variierten (Gsponer, De Tribolet et al. 1999; Touraine, Plu-Bureau et al. 2001; Colao, Sarno et al. 2003; Berinder, Stackenas et al. 2005). Allerdings kamen Vilar, Freitas et al. 2008 mit lediglich 30,6% symptomatischen Patientinnen zu einem stark divergierenden Ergebnis.

Im Verlauf der Therapie kam es nach einer medianen Dauer von 5,0 Jahren [0,2-23,0] bei 77,3% unserer Patientinnen zu einer Normalisierung des Menstruationszyklus. Diese Frauen wurden sowohl medikamentös als auch operativ behandelt, was ebenso in den zum Vergleich angeführten Publikationen vorzufinden war. Diese zeigten eine höhere Anzahl an Patientinnen mit einer Wiedererlangung eines normalen Menstruationszyklus bei einer im Median längeren Verlaufsbeobachtung: 82,8% über 8,3 Jahre (Touraine, Plu-Bureau et al. 2001) und 94% über 9,3 Jahre mit zum Teil zusätzlicher Radiatio (Berinder, Stackenas et al. 2005). Bei Verhelst, Abs et al. 1999 wurden bei 89% der Frauen unter Monotherapie mittels Dopaminagonisten oder Kombinationstherapien Zyklusstörungen behoben, was insgesamt für ein gutes Ansprechen der Therapiemaßnahmen spricht.

Als weiteres hormonell bedingtes Symptom konnte eine Galaktorrhoe bei beiden Geschlechtern mit einer Hyperprolaktinämie beobachtet werden, wo-

bei sie bei Männern wesentlich seltener auftrat und als nahezu pathognomonisch für ein Prolaktinom angesehen wird (Molitch 2000). So waren auch unsere weiblichen Patienten signifikant häufiger von einer Galaktorrhoe betroffen als die männlichen Patienten (67,6% vs. 5,0%, $p < 0,0001$). In anderen Studien waren ähnliche Größenangaben beim weiblichen Geschlecht zu finden (Gsponer, De Tribolet et al. 1999; Colao, Sarno et al. 2003), wohingegen die Angaben bei Männern zwar ebenso wesentlich geringer lagen, aber von 2 - 19,5% variierten (Walsh und Pullan 1997; Gsponer, De Tribolet et al. 1999; Colao, Vitale et al. 2004).

Unter Behandlung des Prolaktinoms zeigte auch dieses Symptom einen deutlichen Rückgang: Nach einer medianen Verlaufszeit von 6,0 Jahren [0,2-28,0] wiesen 78,3% der weiblichen und 100,0% der männlichen Patienten keine Galaktorrhoe mehr auf. Ebenso war bei Colao, Vitale et al. 2004 nach zwei Jahren bei allen Männern und bei Berinder, Stackenas et al. 2005 nach einer medianen Zeit von 9,3 Jahren bei 94% der Frauen keine Galaktorrhoe mehr nachweisbar.

Im Gegensatz zu den genannten hormonellen Beschwerden konnte bei Symptomen, die im Zusammenhang mit der Tumormasse stehen, eine Abhängigkeit zur Tumorgroße nachgewiesen werden. So zeigten unsere Patienten mit einem Makroprolaktinom im Vergleich zu jenen mit einem Mikroprolaktinom vor Therapiebeginn signifikant häufiger Kopfschmerzen (55,1% vs. 17,2%, $p < 0,01$) und Sehstörungen (34,7% vs. 3,4%, $p < 0,01$). Bestätigung fand dies in zahlreichen Publikationen, welche ebenso ein häufigeres Auftreten dieser Beschwerden bei Patienten mit Tumoren mit Adenomdurchmessern von 10 mm oder mehr feststellten (Gsponer, De Tribolet et al. 1999; Pinzone, Katznelson et al. 2000; Colao, Sarno et al. 2003; Colao, Vitale et al. 2004). Als Ursache wird bei Sehstörungen eine Kompression des Chiasma opticum durch die Tumormasse angenommen, welche folglich bei größeren Tumoren häufiger vorkommen kann. Bezüglich der Entstehung von Kopfschmerzen sind derzeit verschiedene Hypothesen in der Literatur zu finden. Arafah, Prunty et al. 2000 zeigten eine Korrelation des Auftretens von Kopfschmerzen zur Höhe des intrasellären Drucks, jedoch ohne Abhängigkeit von der Häufigkeit der Kopfschmerzen zur Tumorgroße. Damit scheint die alleinige Größe von Makroprolaktinomen nicht die größere Patientenzahl mit Kopfschmerzen im Vergleich zu Mikroprolaktinomen zu erklären. Jedoch sind weitere Untersuchungen nötig, um genauere Aussagen zum pathogenetischen Mechanismus treffen zu können. Es kann lediglich festgestellt werden, dass in unserer Studie während der Behandlung des Prolaktinoms ein

vollständiger Rückgang von Sehstörungen und Kopfschmerzen zu verzeichnen war und auch andere Autoren dies (Gsjoner, De Tribolet et al. 1999) oder im Verlauf nur noch sehr geringe Patientenanzahlen mit diesen Symptomen aufwiesen (Colao, Vitale et al. 2004).

Prävalenz der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Neben der Erfassung von klinischen Symptomen ist die Diagnostik einer HVL-Insuffizienz ein weiterer wichtiger Aspekt, da diese nicht selten im Zusammenhang mit hypophysären Tumoren und deren Behandlung auftritt (Bates, Van't Hoff et al. 1996). So wiesen 44,9% unserer Patienten vor Therapiebeginn eine Funktionseinschränkung einer oder mehrerer Hormonachsen auf und 14,1% sogar einen kompletten Ausfall aller Achsen. Dabei war festzustellen, dass eine Beeinträchtigung der Hormonfunktionen generell signifikant häufiger bei Patienten mit einem Prolaktinomdurchmesser ab 10 mm diagnostiziert wurde: Patienten mit einem Makroprolaktinom zeigten vor Therapiebeginn zu 57,1% eine partielle und zu 22,4% eine komplette HVL-Insuffizienz, wohingegen lediglich bei 24,1% der Patienten mit einem Mikroprolaktinom eine Beeinträchtigung einer Hormonachse auftrat ($p < 0,0001$). Ebenso wurden signifikant häufiger HVL-Insuffizienzen und eine Beteiligung mehrerer Achsen bei Patienten mit Prolaktinomgrößen von 10 mm oder mehr im Vergleich zu kleineren Tumoren in anderen Studien gefunden (Colao, Vitale et al. 2004; Iglesias, Bernal et al. 2012). Als pathogenetischen Mechanismus der tumorgrößenabhängigen Dysfunktion der Hormonachsen wird einerseits eine direkte Kompression der Hypophyse durch den Tumor angenommen (Tirosh, Benbassat et al. 2015). Andererseits lieferten Arafah, Prunty et al. 2000 mit der Feststellung einer Korrelation eines erhöhten intrasellären Drucks mit dem Auftreten einer HVL-Insuffizienz eine weitere mögliche Erklärung. Zwar konnten sie keine direkte Abhängigkeit zur Tumorgöße zeigen, aber dennoch wiesen deren Patienten mit einer hormonellen Dysfunktion signifikant größere Tumordurchmesser auf als Patienten mit unbeeinträchtigten Hormonachsen. Ebenso zeigte eine weitere Studie an Patienten mit Makroprolaktinomen eine gonadale sowie eine adrenerge Insuffizienz signifikant häufiger bei Patienten mit einer Tumorgöße über 40 mm im Vergleich zu Patienten mit einer Größe von 10 - 19 mm (Tirosh, Benbassat et al. 2015).

Zusätzlich war in unserem Studienkollektiv bei Patienten mit einem Mikro-

prolaktinom lediglich eine Beeinträchtigung der gonadalen Achse festzustellen. Alle anderen beschriebenen Insuffizienzen wurden ausschließlich bei Patienten mit einem Makroprolaktinom diagnostiziert. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen vergleichbarer Publikationen (Colao, Sarno et al. 2003; Colao, Vitale et al. 2004; Anagnostis, Adamidou et al. 2012). Allerdings zeigten auch Studien bei 6,7% (Iglesias, Bernal et al. 2012) bzw. 10% (Kharlip, Salvatori et al. 2009) ihrer Patienten mit einem Mikroprolaktinom neben der gonadalen noch eine somatotrope Insuffizienz.

Insgesamt lässt sich in der Literatur unabhängig zur Tumorgroße am häufigsten eine Störungen der Sexualhormonachse bei Patienten mit einem Prolaktinom finden. Diese wurde in verschiedenen Studien bei 73,2% - 89,0% der Patienten mit einem Makroprolaktinom diagnostiziert (Losa, Mortini et al. 2002; Sibal, Ugwu et al. 2002; Colao, Vitale et al. 2004; Tirosh, Benbasat et al. 2015). In Übereinstimmung dazu wurde bei 79,6% unserer Patienten ein hypogonadotroper Hypogonadismus festgestellt, welcher bei 30,4% mittels Hormonersatztherapie behandelt wurde. Allerdings fand bei 4,1% der Patienten mit einem Makroprolaktinom eine Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva statt, weshalb bei diesen die Diagnostik der gonadalen Hormonachse nicht durchgeführt werden konnte und eine Insuffizienz nicht auszuschließen war. Da dies ebenso 20,7% unserer Patienten mit einem Mikroprolaktinom betraf, ist nicht auszuschließen, dass deren ermittelter Wert von 24,1% an Patienten mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus in einem höheren Bereich liegen könnte. So wurden auch in anderen Studien mit 46,7% (Iglesias, Bernal et al. 2012) bzw. 50% (Colao, Vitale et al. 2004) höhere Patientenanzahlen festgestellt. Dennoch waren in den genannten Untersuchungen sowie in unserer Studie statistisch signifikant weniger Patienten im Vergleich zu jenen mit einem Makroprolaktinom von einer Funktionsstörung der gonadalen Achse betroffen. Hierbei kann nicht nur der bereits erläuterte Effekt der Tumormasse als Ursache in Betracht gezogen werden, sondern auch die hemmende Wirkung der Hyperprolaktinämie auf die pulsatile Ausschüttung von GnRH (Molitch 2000). Dies stellte eine mögliche Grundlage für folgende Feststellung unserer Untersuchung dar: Die Patienten mit behobener gonadaler Insuffizienz zeigten im Vergleich zu Patienten mit fortbestehender Beeinträchtigung mit 84,6 vs. 48,5%, $p < 0,05$ eine signifikant höhere Anzahl an Patienten mit normalisierten Prolaktinwerten sowie einen statistisch bedeutend niedrigeren medianen Prolaktinspiegel (161 [7-2008] vs. 1441 mU/l [10-125818], $p = 0,001$). Zusätzlich war festzustellen, dass die Patienten mit einer wiederhergestellten Funktion der gonadalen

Hormonachse mit 4 mm [0-30] vs. 15 mm [0-35] tendenziell kleinere Tumoren bei der letzten MRT-Untersuchung zeigten. Die fehlende Signifikanz dieses Ergebnisses kann unter anderem mit der geringen Patientenanzahl begründet werden, die durch das Fehlen der Daten zur Tumorgroße bei einem Teil der Patienten verursacht wurde, aber dennoch besteht keine genaue Aussagekraft dieses Ergebnisses.

Aus den dargelegten Daten konnte in Übereinstimmung mit anderen Autoren die These aufgestellt werden, dass der hypogonadotrope Hypogonadismus bei Patienten mit einer Prolaktinomgröße unterhalb von 10 mm eher auf dem Einfluss der Hyperprolaktinämie beruht und bei Patienten mit einem Makroprolaktinom zusätzlich der Effekt der Tumormasse eine Rolle spielt (Iglesias, Bernal et al. 2012; Tirosh, Benbassat et al. 2015).

Unter Behandlung des Prolaktinoms war dieser größenabhängige Unterschied in der Anzahl der Patienten mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus nur noch tendenziell, aber nicht mehr statistisch signifikant festzustellen. So erreichten insgesamt 28,3% unserer Patienten im Verlauf eine normale Funktion der gonadalen Achse, wobei dies bei 42,9% der Patienten mit einem Mikroprolaktinom und bei 25,6% der Patienten mit einem Makroprolaktinom festzustellen war. Auch Colao, Vitale 2004 fanden keine Differenz in Abhängigkeit zur Tumorgroße und gaben mit 60% bei Patienten mit einem Mikroprolaktinom und 60,9% bei Patienten mit einem Makroprolaktinom sogar nahezu identische Remissionsraten an.

Neben der Insuffizienz der gonadalen Hormonachse konnte ein Wachstumshormonmangel bei 26,9% des Studienkollektivs bzw. bei 42,9% der Patienten mit einem Makroprolaktinom festgestellt werden. Allerdings wurde die Diagnostik im Vergleich zu anderen Hormonachsen weniger intensiv durchgeführt, da aufgrund unzureichender Evidenz über die Hormonersatztherapie des Wachstumshormons eine fehlende therapeutische Konsequenz bestand. Demnach blieb oftmals auch in anderen Studien die Prävalenz einer somatotropen Insuffizienz unberücksichtigt (Sibal, Ugwu et al. 2002; Anagnostis, Adamidou et al. 2012; Tirosh, Benbassat et al. 2015).

Neben dem Wachstumshormonmangel bei Beeinträchtigung der hypophysären Funktion aufgrund des Adenoms liegt bei STH-Prolaktinomen eine Überproduktion dieses Hormons vor. 3,8% unserer Patienten wiesen diesen gemischtzelligen Tumor mit daraus folgender Akromegalie auf. Diese Patienten erhielten neben Dopaminagonisten zur Behandlung der Hyperprolaktinämie eine operative Tumorentfernung. Diese gilt als Standardmethode bei STH-

Prolaktinomen, da eine persistierende Akromegalie zu einer verringerten Überlebensrate führen kann und somit stets einer operativen Therapie bedarf (Rajasoorya, Holdaway et al. 1994).

Eine thyroideale und eine adrenerge Insuffizienz sind in der Literatur bei Patienten mit einem Prolaktinom seltener beschrieben. Wie bereits erwähnt, waren sowohl in unserer Studie als auch in den bereits aufgeführten Studien ausschließlich Patienten mit einem Makroprolaktinom betroffen. Dabei wiesen 28,6% dieser Patienten eine thyroideale Insuffizienz in unserer Studie auf, welche bei allen mittels Substitution von L-Thyroxin behandelt wurde. Angaben zur Prävalenz dieser hormonellen Funktionsstörung in Publikationen variierten mit 12% - 47% stark (Colao, Sarno et al. 2003; Colao, Vitale et al. 2004; Anagnostis, Adamidou et al. 2012; Iglesias, Bernal et al. 2012; Tirosh, Benbassat et al. 2015). Eine adrenerge Insuffizienz hingegen wurde in unserem Kollektiv mit 34,7% häufiger diagnostiziert, was allerdings aufgrund der geringen Patientenanzahlen als unwesentlicher Unterschied einzuschätzen ist. Bei 58,8% dieser Patienten musste das Hormondefizit mittels Substitution von Hydrocortison therapiert werden. Zum Vergleich wurde in anderen Studien mit einer Streuung von 11,0% - 23,3% jeweils nahezu gleiche oder geringgradig niedrigere Patientenanzahlen mit einer adrenergen Insuffizienz festgestellt (Colao, Sarno et al. 2003; Colao, Vitale et al. 2004; Anagnostis, Adamidou et al. 2012; Iglesias, Bernal et al. 2012; Tirosh, Benbassat et al. 2015). Da in diesen Publikationen der Anteil von Patienten mit adrenergen oder thyroidalen Funktionsstörungen differiert und die Anzahl der betrachteten Fälle zwischen 28 und 107 schwankt, kann keine Aussage zu einem häufigeren Ausfall einer der beiden Hormonachsen gemacht werden. Es ist lediglich festzustellen, dass in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen alle angeführten Studien eine höhere Prävalenz an einer gonadalen Insuffizienz und einer somatotropen Insuffizienz, sofern diese Achse diagnostiziert wurde, feststellten und vorrangig bei Patienten mit einem Makroprolaktinom auf Hormondefizite zu achten ist.

Therapiemethoden

Nach erfolgter Diagnostik der Patienten mit einem Prolaktinom stehen verschiedene Methoden zur optimalen Behandlung zur Auswahl. Die Analyse unseres Studienkollektivs zeigte, dass mit 97,4% die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Dopaminagonisten behandelt wurde. Bei 24,4% der

untersuchten Studienteilnehmer war eine operative Tumorentfernung erforderlich und 6,4% erhielten eine Radiatio der Hypophyse.

Die nähere Betrachtung zeigte, dass eine medikamentöse Monotherapie bei 74,3% der Patienten erfolgte. Bei 2,6% der Patienten führte die alleinige operative Tumorentfernung, die aufgrund eines Chiasmasyndroms indiziert war, zur dauerhaften Senkung der Prolaktinspiegel. Eine Kombinationstherapie fand bei 23,1% der Patienten statt, weshalb 16,7% des Gesamtkollektivs neben der Behandlung mit Dopaminagonisten zusätzlich operiert wurden, 1,3% außerdem eine Radiatio erhielten und bei 5,1% eine Therapie aus allen drei genannten Methoden stattfand. Dabei zeigte sich, dass 3,8% der Patienten entgegen der Empfehlungen der Literatur direkt nach Diagnose-sicherung eine Radiatio erhielten und bei lediglich 2,6% der Patienten diese erst im Verlauf aufgrund des Ausbleibens einer Remission durchgeführt wurde. Im Gegensatz dazu war eine Therapieresistenz als Operationsindikation mit 31,6% der operierten Patienten in unserer Studie an zweiter Stelle zu finden. In anderen Studien war dies sogar als häufigste Indikation zur operativen Entfernung des Prolaktinoms aufgeführt (Nomikos, Buchfelder et al. 2001; Berinder, Stackenas et al. 2005), welche in unserer Studie mit 36,8% das Chiasmasyndrom darstellte. Mit je 15,8% waren eine akute Einblutung in die Hypophyse und ein STH-Prolaktinom seltenere Indikationen zur Operation bei unseren Patienten.

Besonders hervorzuheben ist, dass alle Patienten mit einer Resistenz gegenüber Dopaminagonisten, einer Radiatio und 94,7% der operierten Patienten ein Makroprolaktinom aufwiesen. Auch andere Studien mit einer retrospektiven Verlaufsbeobachtung beschrieben häufiger Operationen und Therapieresistenzen bei Patienten mit Tumorgrößen ab 10 mm (Delgrange, Trouillas et al. 1997; Touraine, Plu-Bureau et al. 2001; Vilar, Freitas et al. 2008; Sughrue, Chang et al. 2009). Allerdings zeigten die Resultate von Nomikos, Buchfelder et al. 2001 an 528 Patienten, vor allem bei Mikroprolaktinomen mit über 80%, hohe Remissionsraten durch eine operative Tumorentfernung und bei Makroprolaktinomen, insbesondere bei einer extrasellären Ausbreitung, schlechtere Ergebnisse. Auch Losa, Mortini et al. 2002 zeigten vor allem bei intrasellär gelegen Adenomen gute, komplikationsarme Therapieerfolge, wohingegen invasive und extraselläre Tumore eine geringe Ansprechrate aufwiesen. Daraus folgend vertreten die genannten Autoren die Auffassung, dass eine Operation als alleinige Behandlungsmethode, besonders bei kleinen Prolaktinomen mit geringer Ausbreitung, in Erwägung gezogen werden kann, was auch bei 2,6% unserer Patienten zu beobachten war. Kon-

trovers dazu stehen die Ergebnisse anderer Studien, welche häufig Rezidive der Tumorerkrankung nach einer operativen Therapie darlegten und zusätzlich hohe postoperative Raten von Störungen der hypophysären Hormonachsen zeigten (Berezin, Shimon et al. 1995; Gsponer, De Tribolet et al. 1999). Hierbei ist allerdings festzustellen, dass in der Studie von Berezin, Shimon et al. 1995 bei fast keinem Patienten die Tumormasse vollständig entfernt wurde, was eine schlechte Remissions- bzw. hohe Rezidivrate erklärt. Demzufolge vertreten Nomikos, Buchfelder et al. 2001 die Meinung, dass der Erfolg und die Komplikationsrate der Operation bei Prolaktinomen stark von der Erfahrung des Operateurs bestimmt wird und den Vergleich der Ergebnisse von verschiedenen Studien limitiert.

Auch in der medikamentösen Therapie sind verschiedene Einflüsse auf den Erfolg der Behandlung zu diskutieren: In der Literatur wird ein Unterschied im Ansprechen der Dopaminagonisten in Abhängigkeit zum jeweiligen Wirkstoff beschrieben. Studien zeigten, dass Patienten mit einer Therapieresistenz gegenüber Bromocriptin oder Quinagolid bei einem Wechsel zu Cabergolin eine Normalisierung der Prolaktinspiegel aufwiesen (Colao, Di Sarno et al. 1997; Verhelst, Abs et al. 1999; Vilar, Freitas et al. 2008). Ebenso konnte bei Frauen mit einem Mikroprolaktinom oder einer idiopathischen Hyperprolaktinämie ein signifikant häufigerer Symptommrückgang und eine bessere Verträglichkeit mit geringer Abbruchrate der Therapie unter Cabergolin im Vergleich zu Bromocriptin festgestellt werden (Webster, Piscitelli et al. 1994), weshalb Cabergolin auch als Mittel der Wahl empfohlen wird (Halperin Rabinovich, Camara Gomez et al. 2013). Trotz dieser nachgewiesenen Überlegenheit von Cabergolin wurde in unserer Untersuchung mit 67,1% der Mehrheit der Patienten zu Therapiebeginn Bromocriptin verschrieben. Wesentlich dazu beigetragen haben die Aspekte, dass dieser Wirkstoff am kostengünstigsten war und die größte klinische Erfahrung mit diesem bestand. Somit kamen Cabergolin (11,8%), Quinagolid (6,6%) und Lisurid (2,6%) seltener zur Anwendung. Bei 11,8% der Patienten konnte der genaue Wirkstoff zum Therapiebeginn nicht eruiert werden.

Eine Untersuchung des Therapieerfolgs in Abhängigkeit zum Wirkstoff wurde in unserer Studie aufgrund der daraus folgenden zu geringen Patientenzahlen und einem Wechsel der Medikamente während des Behandlungsverlaufs beim Auftreten von Nebenwirkungen nicht durchgeführt. Somit kann ein relevanter Einfluss auf den Therapieerfolg durch die Wahl des jeweiligen Dopaminagonisten nicht ausgeschlossen werden.

Therapieverlauf

Nichtsdestotrotz kam es im Median nach 4,0 Jahren [0,3-10,6] aufgrund eines ausreichenden Behandlungserfolgs bei insgesamt 30,3 % der Patienten zur Beendigung der medikamentösen Therapie. Eine nahezu identische Behandlungsdauer war auch in anderen Studien beschrieben (Colao, Di Sarno et al. 2003; Kharlip, Salvatori et al. 2009). Wie lange diese aber optimaler Weise sein sollte, wird kontrovers diskutiert. Es finden sich lediglich Empfehlungen in der Literatur. Diese geben einen Mindestzeitraum von zwei (Halperin Rabinovich, Camara Gomez et al. 2013) bzw. drei Jahren (Casaneuva, Molitch et al. 2006) an, in welchem eine Normalisierung der Prolaktinspiegel sowie eine Reduktion der Tumorgroße um mehr als 50% bzw. einem erreichten Durchmesser von unter 10 mm bei Makroadenomen vorliegen sollte, um ein Absetzen der Medikation in Erwägung zu ziehen. Dabei ließ sich keine Unterscheidung in der Dauer der Therapie in Abhängigkeit zur Tumorgroße bei Diagnosestellung finden. Ebenso in unserer Studie als auch in jener von Colao, Di Sarno et al. 2003 war keine Differenz in der Behandlungsdauer von Patienten mit einem Mikro- bzw. Makroprolaktinom festzustellen. Allerdings zeigte sich im Vergleich der Patientenanzahlen mit einer Beendigung der Behandlung ein deutlicher Unterschied: Bei 50,0% unserer Patienten mit einem Mikroprolaktinom kam es zum dauerhaften Absetzen der Dopaminagonisten, wohingegen dies mit 16,7% bei deutlich weniger Patienten mit einem Makroprolaktinom zu beobachten war. Statistisch zeigte sich die Differenz im Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven als signifikant ($p < 0,01$). Demnach erreichten Patienten mit einer Adenomgröße von unter 10 mm frühzeitig die Zielpunkte für eine Beendigung der Therapie, was im Vergleich auf eine schlechtere Remissionsrate bei Adenomen mit einem Durchmesser von 10 mm oder mehr hinweist.

Prolaktinspiegel im Therapieverlauf

Die bekannte Wirksamkeit der Dopaminagonisten in der Behandlung des Prolaktinoms zeigte sich im deutlichen Sinken der Prolaktinspiegel der Studienteilnehmer. Dieser war von anfänglich medianen 5617 mU/l [81-317350] mit 373 mU/l [7-125818] bei der jeweils letzten Konsultation der Patienten signifikant niedriger ($p < 0,0001$). Im separaten Vergleich wiesen sowohl Patienten mit einem Mikroprolaktinom (vor Therapiebeginn: 1698 [81-9755] vs. bei Letztkonsultation: 524 mU/l [40-6900], $p < 0,01$) als auch jene mit einem Makroprolaktinom (vor Therapiebeginn: 9900 [754-317350] vs. bei

Letztkonsultation: 318 mU/l [7-125818], $p < 0,0001$) statistisch bedeutend geringere Serumkonzentrationen zum Ende des Untersuchungszeitraumes auf, wobei insgesamt 69,3% unserer Patienten Werte im Normbereich liegend erreichten. Allerdings ist zu beachten, dass es innerhalb des ersten Jahres aufgrund eines Therapieabbruchs oder Arztwechsels zu einem Drop-out von 11,5% der Patienten kam, bei denen die Prolaktinspiegel nicht in den Normbereich sanken und die Konsultationsdauer zum Teil bei lediglich wenigen Monaten lag. Bei einer langfristigeren Untersuchung der Prolaktinwerte wäre möglicherweise unter Therapie eine Normalisierung der Hormonspiegel aufgetreten, da auch Colao, Di Sarno et al. 1997 bei 26% der Patienten ein Ansprechen auf Cabergolin erst nach einem Jahr fanden. So liegen die Angaben vergleichbarer Studien mit 70% bis nahezu 100% Patienten mit normalisierten Prolaktinspiegeln höher (Verhelst, Abs et al. 1999; Nomikos, Buchfelder et al. 2001; Colao, Sarno et al. 2003; Berinder, Stackenas et al. 2005; Iglesias, Bernal et al. 2012).

Bei der differenzierten Betrachtung stellte sich sowohl in unserer Studie als auch bei Berinder, Stackenas et al. 2005 zum Ende des Untersuchungszeitraumes kein signifikanter Unterschied mehr im medianen Prolaktinspiegel zwischen Patienten mit einem Mikro- bzw. Makroprolaktinom dar. Allerdings zeigten zahlreiche Publikationen trotz variierender Zahlenangaben signifikant größere Anzahlen an Patienten mit normalisierten Serumkonzentrationen bei Mikroprolaktinomen (Gspöner, De Tribolet et al. 1999; Verhelst, Abs et al. 1999; Pinzone, Katznelson et al. 2000; Colao, Sarno et al. 2003; Vilar, Freitas et al. 2008). Unser Ergebnis zeigte mit 75,9% vs. 65,3% lediglich tendenziell einen größeren Anteil der Patienten mit einer Remission der Hyperprolaktinämie in der Gruppe der kleinen Adenome. Die fehlende Signifikanz kann durch den deutlich geringeren Anteil an Tumoren mit einem Durchmesser unterhalb von 10 mm, der im Gegensatz zu den genannten Vergleichsstudien in unserem Patientenkollektiv vorhanden war, bedingt sein. Dieser Unterschied zeigte sich nicht nur bei der Behandlung mit Dopaminagonisten, sondern auch in der operativen Therapie. In Publikationen sind mit 78,0% vs. 50,8% (Losa, Mortini et al. 2002) und 82% vs. 49% bei intrasellären Makroadenomen (Nomikos, Buchfelder et al. 2001) signifikant größerer Patientenzahlen mit einer postoperativen Normalisierung der Prolaktinspiegel bei Mikroprolaktinomen beschrieben. In unserer Studie konnte dazu kein Ergebnis ermittelt werden, da lediglich ein Patient mit einer Tumorgöße von weniger als 10 mm operiert wurde. Allerdings war im Vergleich unserer Patienten mit und ohne Operation weder in der Höhe der medianen

Prolaktinspiegel zum Verlaufsende, noch in der Anzahl der Patienten mit normalisierten Hormonwerten ein statistisch bedeutender Unterschied festzustellen. In Übereinstimmung mit unserem Ergebnis fanden auch Iglesias, Bernal et al. 2012 keinen signifikanten Vorteil einer Operation gegenüber zur medikamentösen Therapie in Bezug auf eine Normalisierung der Prolaktinspiegel. Ob jedoch eine präoperative Behandlung mit Dopaminagonisten zu einem verbesserten Outcome der Patienten führt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Nomikos, Buchfelder et al. 2001).

Tumorgröße im Therapieverlauf

Neben der Normalisierung der Prolaktinspiegel ist auch die Reduktion der Tumormasse ein Ziel der Therapie des Prolaktinoms. Diesbezügliche Daten konnten im Verlauf jedoch nur bei 56,4% unseres Patientenkollektivs ermittelt werden, da aufgrund fehlender Dokumentation, der hohen Drop-out-Rate und einer nicht jährlich durchgeführten MRT-Untersuchung Informationen zur Tumorgrößenänderung bei den übrigen Patienten nicht zu eruieren waren. Da sich die Patientenanzahlen mit Mikro- bzw. Makroprolaktinomen in der Gruppe mit einer Verlaufsbeobachtung der Tumorgröße prozentuell mit nur geringer Abweichung zum Gesamtkollektiv darstellten, kann von einem repräsentativen Ergebnis ausgegangen werden. Dieses zeigte eine Reduktion der Tumorgröße von 56,4% über eine mediane Behandlungsdauer von 7,0 Jahren [1-28]. Dabei ist zu beachten, dass eine operative Entfernung des Prolaktinoms bei 18,2% dieser Patienten durchgeführt und bei 75,0% eine vollständige Entfernung des Tumors erzielt wurde. Bei der Auswertung der Größenänderung der Patienten mit alleiniger medikamentöser Therapie, ließ sich insgesamt eine Reduktion der Tumorgröße von 34% [0-100] feststellen. Dabei zeigte die detailliertere Analyse bei 36,1% dieser Patienten eine vollständige Remission, bei 47,2% eine Reduktion der Tumormasse und bei 16,7% keine Änderungen der Größe des Prolaktinoms. Limitiert werden diese Ergebnisse durch die Nachweisgrenze von 3 mm für HVL-Adenome in MRT-Untersuchungen des Universitätsklinikums Jena. Beim Vergleich mit anderen Studien muss berücksichtigt werden, dass eine mögliche Differenz in der Sensitivität der angewandten bildgebenden Verfahren sowie der subjektive Charakter der Beurteilung der Aufnahmen mittels Radiologen zu Unterschieden in den Ergebnissen der Tumorgrößen führen konnten. Dennoch zeigten Berinder, Stackenas et al. 2005 zu unseren Daten vergleichbare Ergebnisse. Bei ihren Patienten wiesen im Median

nach 9,3 Jahren 29% der Patienten keinen Tumorrest, 51% eine partielle Reduktion und 17% keine Änderungen der Tumorgröße auf. 3% ihrer Patienten zeigten sogar eine Größenzunahme unter medikamentöser Therapie. In einer weiteren Studie ist eine Verkleinerung der Tumorgröße von insgesamt 78,7% über eine mediane Therapiezeit von 6,9 Jahren sowie eine vollständige Remission des Prolaktinoms bei 34,4% der medikamentös behandelten Patienten festgestellt worden (Iglesias, Bernal et al. 2012).

Bei einem Teil der Patienten ließ sich im Bezug zur Tumorgröße in allen Untersuchungen kein Ansprechen auf Dopaminagonisten zeigen. Auffällig war dabei, dass diese Patientengruppe vorrangig Makroprolaktinome aufwies. Außerdem war in unserer Studie festzustellen, dass ohne signifikanten Unterschied in der Beobachtungsdauer eine tendenziell stärkere Reduktion der Tumorgröße bei Patienten mit einem Mikroprolaktinom im Vergleich zu Patienten mit einem Makroprolaktinom vorhanden war. Dies ließ sich zwar unabhängig von der Behandlungsmethode nicht zeigen (Mikroprolaktinom: 59,1 [0-100] vs. Makroprolaktinom: 53,0% [0-100], n.s.), aber bei Ausschluss der Patienten mit einer operativen Tumorentfernung war eine deutlich geringere Größenreduktion der Makroprolaktinome festzustellen (Mikroprolaktinom: 55,6 [0-100] vs. Makroprolaktinom: 23,3% [0-100], n.s.). Obwohl sich keine statistische Signifikanz nachweisen ließ, zeigten sowohl Colao, Sarno et al. 2003 nach sechs Monaten als auch Iglesias, Bernal et al. 2012 nach 6,9 Jahren ebenso eine signifikant größere Reduktion der Tumorgröße bei Mikroprolaktinomen mit einer bedeutend größeren Anzahl an Patienten mit vollständigem Rückgang des Tumors.

Die erzielte Verringerung der Tumormasse ist dabei vor allem entscheidend für den weiteren Erkrankungsverlauf, da Studien eine erhöhte Rezidivrate der Hyperprolaktinämie bei größeren Tumorresten feststellten (Colao, Di Sarno et al. 2003; Kharlip, Salvatori et al. 2009). Da vor allem invasive und Makroprolaktinome häufiger nicht komplett entfernt werden können (Nomikos, Buchfelder et al. 2001), stellt der genannte Aspekt eine Erklärung für die schlechteren Heilungsraten und die beobachtete höhere Rate an einem Wiederauftreten der Hyperprolaktinämie nach einer Operation bzw. Beendigung der medikamentösen Therapie dieser Tumore dar (Colao, Di Sarno et al. 2007; Qu, Wang et al. 2011).

7 Schlussfolgerungen

Die Analyse eines Patientenkollektivs mit einer Hyperprolaktinämie ergab eine Vielzahl an Differentialdiagnosen. Die häufigsten stellten das Prolaktinom, das HVL-Adenom mit Begleithyperprolaktinämie, die medikamenteninduzierte und die idiopathische Hyperprolaktinämie dar, weshalb deren Differenzierung im klinischen Alltag die größte Relevanz besitzt. Im Vergleich der Prolaktinspiegel ließ sich feststellen, dass Serumwerte von über 4000 mU/l für die Diagnose eines Prolaktinoms sprechen. Bei der Unterscheidung von hypophysären Raumforderungen erweisen sich Prolaktinspiegel oberhalb von 2000 mU/l als diagnostisch wegweisend für ein prolaktinproduzierendes HVL-Adenom, vorausgesetzt es besteht kein weiterer den Prolaktinspiegel erhöhender Faktor. Hingegen sind Werte unter 2000 mU/l sowohl bei diesen Tumoren als auch bei Begleithyperprolaktinämien und anderen Ätiologien zu finden, weshalb in diesen Fällen eine gezielte weiterführende Diagnostik bedeutend ist. Da bei einer medikamenteninduzierten Hyperprolaktinämie unter Umständen ebenfalls stark erhöhte Prolaktinspiegel festgestellt werden können, ist hierbei die Anamnese der entscheidende differenzialdiagnostische Faktor.

Die Untersuchung klinischer Parameter der verschiedenen Ätiologien zeigte die Manifestation eines Prolaktinoms sowie nicht tumorbedingter Ursachen eher im jungen Erwachsenenalter, wohingegen HVL-Adenome und parasellär wachsende Tumore häufiger im höheren Alter diagnostiziert werden. In der Praxis stellt sich dies aufgrund der jeweils breiten Altersspanne der einzelnen Ätiologien als lediglich gering richtungsweisend in der Unterscheidung von hypophysären Raumforderungen dar. Da die Hyperprolaktinämie unabhängig zur Ätiologie öfter bei Frauen als bei Männern auftrat und sich im BMI keine wesentlichen Unterschiede feststellen ließen, erwiesen sich diese Parameter in der Differentialdiagnostik als nicht zielführend.

Die Analyse des Patientenkollektivs mit einem Prolaktinom zeigte sowohl einen deutlichen Rückgang an hormonellen und neurologischen Symptomen als auch eine bedeutende Reduktion der Prolaktinspiegel und Tumorgößen mittels Mono- oder Kombinationstherapie über einen medianen Zeitraum von 6 Jahren [0,2-28,0]. Dabei waren sowohl deutliche Unterschiede im Therapieverlauf als auch bei klinischen Parametern zwischen Patienten mit Mikro- und jenen mit Makroprolaktinomen festzustellen:

Studienteilnehmer mit Mikroprolaktinomen waren deutlich häufiger weiblich und signifikant jünger bei Diagnosestellung. Makroprolaktinome hingegen wurden später diagnostiziert, stellten die vorrangige Tumorart bei Männern dar und Patienten mit diesem Adenom gaben wesentlich häufiger Kopfschmerzen und Sehstörungen als Beschwerden an. Die Prävalenz der HVL-Insuffizienz war signifikant höher bei Patienten mit einem Adenomdurchmesser von über 10 mm, wobei in diesen Fällen alle Hormonachsen Beeinträchtigungen aufweisen konnten. Der am häufigsten diagnostizierte hypogonadotrope Hypogonadismus stellte sich seltener und als einzige hormonelle Störung bei Patienten mit einem Mikroprolaktinom dar. Da dieser bei einer Normalisierung der Prolaktinspiegel bei beiden Tumorgruppen rückläufig war, soll hervorgehoben werden, dass eine frühzeitige Diagnosestellung mit Therapiebeginn entscheidend ist.

Im Therapieverlauf wies ein Teil der Studienteilnehmer mit einem Makroprolaktinom im Gegensatz zu Patienten mit einem Mikroprolaktinom eine Therapieresistenz gegenüber Dopaminagonisten auf, welche eine operative und/oder Strahlentherapie erforderlich machte. Die in mehreren publizierten Studien beschriebene höhere Patientenanzahl mit normalisierten Prolaktinspiegeln und einer stärkeren Reduktion der Tumordurchmesser bei Adenomen mit einer Ausgangsgröße von unter 10 mm konnte in dieser Arbeit nur als Tendenz und ohne statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Dennoch zeigte die vorliegende Arbeit bedeutend mehr Patienten mit einem Mikroprolaktinom, bei welchen die Kriterien für ein Ende der Behandlung gegeben waren und ein Absetzen der Medikation stattfinden konnte.

Schlussfolgernd ist festzustellen, dass sich eine generelle Notwendigkeit einer neurologischen und hormonellen Diagnostik bei Patienten mit einem Makroprolaktinom ergibt, wohingegen diese bei Patienten mit einem Mikroprolaktinom erst nach entsprechender Indikationsstellung Anwendung finden kann. Ein schlechteres Therapieansprechen bei Patienten mit einem Makroprolaktinom ließ sich in der vorliegenden Arbeit nur teilweise nachweisen. Dennoch stellt sich eine intensivere Betreuung und Behandlung der Patienten mit einem Makroprolaktinom als empfehlenswert dar.

Literaturverzeichnis

- Akbas, E. M., A. Gungor, et al. (2013). „Unusually high prolactin level for medication-induced hyperprolactinemia: a case report.“ Eurasian J Med **45**(2): 138-140.
- Allolio, B. und H. Schulte (2010). Praktische Endokrinologie. München, Urban & Fischer.
- Anagnostis, P., F. Adamidou, et al. (2012). „Long term follow-up of patients with prolactinomas and outcome of dopamine agonist withdrawal: a single center experience.“ Pituitary **15**(1): 25-29.
- Aruna, P., B. Sowjanya, et al. (2014). „Partial empty sella syndrome: a case report and review.“ Indian J Clin Biochem **29**(2): 253-256.
- Atmaca, A., B. Bilgici, et al. (2013). „Evaluation of body weight, insulin resistance, leptin and adiponectin levels in premenopausal women with hyperprolactinemia.“ Endocrine **44**(3): 756-761.
- Attanasio, A. F., P. C. Bates, et al. (2002). „Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status–3-year results from the HypoCCS Database.“ J Clin Endocrinol Metab **87**(4): 1600-1606.
- Bates, A. S., W. Van’t Hoff, et al. (1996). „The effect of hypopituitarism on life expectancy.“ J Clin Endocrinol Metab **81**(3): 1169-1172.
- Behan, L. A., E. P. O’Sullivan, et al. (2013). „Serum prolactin concentration at presentation of non-functioning pituitary macroadenomas.“ J Endocrinol Invest **36**(7): 508-514.
- Berezin, M., I. Shimon, et al. (1995). „Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment (male prolactinoma).“ J Endocrinol Invest **18**(6): 436-441.

- Berinder, K., I. Stackenas, et al. (2005). „Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up.“ Clin Endocrinol (Oxf) **63**(4): 450-455.
- Berneis, K., J. J. Staub, et al. (2002). „Combined stimulation of adrenocorticotropin and compound-S by single dose metyrapone test as an outpatient procedure to assess hypothalamic-pituitary-adrenal function.“ J Clin Endocrinol Metab **87**(12): 5470-5475.
- Bevan, J. S., J. Webster, et al. (1992). „Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage.“ Endocr Rev **13**(2): 220-240.
- Bushe, C. und M. Shaw (2007). „Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics.“ J Psychopharmacol **21**(7): 768-773.
- Buyukbayrak, E. E., A. Y. Karageyim Karsidag, et al. (2010). „Effectiveness of short-term maintenance treatment with cabergoline in microadenoma-related and idiopathic hyperprolactinemia.“ Arch Gynecol Obstet **282**(5): 561-566.
- Cander, S., O. O. Gul, et al. (2014). „Prolactin levels and gender are associated with tumour behaviour in prolactinomas but Ki-67 index is not.“ Endokrynol Pol **65**(3): 210-216.
- Casanueva, F. F., M. E. Molitch, et al. (2006). „Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas.“ Clin Endocrinol (Oxf) **65**(2): 265-273.
- Caturegli, P., C. Newschaffer, et al. (2005). „Autoimmune hypophysitis.“ Endocr Rev **26**(5): 599-614.
- Cavaco, B., V. Leite, et al. (1995). „Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin with an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma.“ J Clin Endocrinol Metab **80**(8): 2342-2346.

- Cegla, J., B. Jones, et al. (2013). „Comparison of the overnight metyrapone and glucagon stimulation tests in the assessment of secondary hypoadrenalism.“ Clin Endocrinol (Oxf) **78**(5): 738-742.
- Chahal, J. und J. Schlechte (2008). „Hyperprolactinemia.“ Pituitary **11**(2): 141-146.
- Ciccarelli, A., A. F. Daly, et al. (2005). „The epidemiology of prolactinomas.“ Pituitary **8**(1): 3-6.
- Colao, A., A. Di Sarno, et al. (2003). „Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia.“ N Engl J Med **349**(21): 2023-2033.
- Colao, A., A. Di Sarno, et al. (2007). „Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy.“ Clin Endocrinol (Oxf) **67**(3): 426-433.
- Colao, A., A. Di Sarno, et al. (1997). „Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment.“ J Clin Endocrinol Metab **82**(3): 876-883.
- Colao, A., A. D. Sarno, et al. (2003). „Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia.“ Eur J Endocrinol **148**(3): 325-331.
- Colao, A., G. Vitale, et al. (2004). „Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis.“ J Clin Endocrinol Metab **89**(4): 1704-1711.
- Cooke, N. E., D. Coit, et al. (1980). „Structure of cloned DNA complementary to rat prolactin messenger RNA.“ J Biol Chem **255**(13): 6502-6510.
- Crosignani, P. G., C. Ferrari, et al. (1982). „Treatment of hyperprolactinemic states with different drugs: a study with bromocriptine, metergoline, and lisuride.“ Fertil Steril **37**(1): 61-67.

- Cury, M. L., J. C. Fernandes, et al. (2009). „Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome.“ Arq Bras Endocrinol Metabol **53**(1): 31-39.
- Daly, A. F., M. Rixhon, et al. (2006). „High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium.“ J Clin Endocrinol Metab **91**(12): 4769-4775.
- De Marinis, L., S. Bonadonna, et al. (2005). „Primary empty sella.“ J Clin Endocrinol Metab **90**(9): 5471-5477.
- Del Monte, P., L. Foppiani, et al. (2006). „Primary “empty sella“ in adults: endocrine findings.“ Endocr J **53**(6): 803-809.
- Delgrange, E., J. Trouillas, et al. (1997). „Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study.“ J Clin Endocrinol Metab **82**(7): 2102-2107.
- dos Santos Silva, C. M., F. R. Barbosa, et al. (2011). „BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists.“ Obesity (Silver Spring) **19**(4): 800-805.
- Franklin, J. (1997). „Diagnosis and treatment of thyrotropin deficiency.“ Lamberts SWJ (eds), The diagnosis and treatment of pituitary deficiency. BioScientifica, Bristol: 99-109.
- Frieze, T. W., D. P. Mong, et al. (2002). „‘Hook effect’ in prolactinomas: case report and review of literature.“ Endocr Pract **8**(4): 296-303.
- Fujino, T., H. Kato, et al. (1980). „Effects of domperidone on serum prolactin levels in human beings.“ Endocrinol Jpn **27**(4): 521-525.
- Ghatnatti, V., D. Sarma, et al. (2012). „Empty sella syndrome - beyond being an incidental finding.“ Indian J Endocrinol Metab **16**(Suppl 2): S321-323.
- Gibney, J., T. P. Smith, et al. (2005). „The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin.“ J Clin Endocrinol Metab **90**(7): 3927-3932.

- Giustina, A., A. Barkan, et al. (2000). „Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement.“ J Clin Endocrinol Metab **85**(2): 526-529.
- Glezer, A., D. B. Paraiba, et al. (2008). „Rare sellar lesions.“ Endocrinol Metab Clin North Am **37**(1): 195-211, x.
- Glezer, A., C. R. Soares, et al. (2006). „Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay.“ J Clin Endocrinol Metab **91**(3): 1048-1055.
- Goel, P., Kahkasha, et al. (2015). „Evaluation of serum prolactin level in patients of subclinical and overt hypothyroidism.“ J Clin Diagn Res **9**(1): BC15-17.
- Grossman, A. und G. M. Besser (1985). „Prolactinomas.“ Br Med J (Clin Res Ed) **290**(6463): 182-184.
- Gsponer, J., N. De Tribolet, et al. (1999). „Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients.“ Medicine (Baltimore) **78**(4): 236-269.
- Halperin Rabinovich, I., R. Camara Gomez, et al. (2013). „Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia.“ Endocrinol Nutr **60**(6): 308-319.
- Healy, D. L. and H. G. Burger (1978). „Sustained elevation of serum prolactin by metoclopramide: a clinical model of idiopathic hyperprolactinemia.“ J Clin Endocrinol Metab **46**(5): 709-714.
- Hekimsoy, Z., S. Kafesciler, et al. (2010). „The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism.“ Endocr J **57**(12): 1011-1015.
- Hoffman, D. M., A. J. O’Sullivan, et al. (1994). „Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults.“ Lancet **343**(8905): 1064-1068.

- Honbo, K. S., A. J. van Herle, et al. (1978). „Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism.“ Am J Med **64**(5): 782-787.
- Hou, S. H., S. Grossman, et al. (1985). „Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis.“ Am J Kidney Dis **6**(4): 245-249.
- Howlett, T. A. (1997). „An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy.“ Clin Endocrinol (Oxf) **46**(3): 263-268.
- Iglesias, P., C. Bernal, et al. (2012). „Prolactinomas in men: a multicentre and retrospective analysis of treatment outcome.“ Clin Endocrinol (Oxf) **77**(2): 281-287.
- Jackson, R. D., J. Wortsman, et al. (1985). „Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses.“ J Clin Endocrinol Metab **61**(2): 258-264.
- Jane, J. (2004). „Surgical techniques in transsphenoidal surgery: what is the standard of care in pituitary adenoma surgery?“ Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes Metab **14**: 264-270.
- Jenkins, J. S., C. J. Gilbert, et al. (1976). „Hypothalamic-pituitary function in patients with craniopharyngiomas.“ J Clin Endocrinol Metab **43**(2): 394-399.
- Jiang, X. B., D. S. He, et al. (2013). „BMI, apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio, and insulin resistance in patients with prolactinomas: a pilot study in a Chinese cohort.“ Tumour Biol **34**(2): 1171-1176.
- Kamel, N., S. D. Ilgin, et al. (1999). „Lymphocytic hypophysitis and infundibuloneurohypophysitis; clinical and pathological evaluations.“ Endocr J **46**(4): 505-512.
- Kapcala, L. P., M. E. Molitch, et al. (1980). „Galactorrhea, oligo/amenorrhea, and hyperprolactinemia in patients with craniopharyngiomas.“ J Clin Endocrinol Metab **51**(4): 798-800.

- Karavitaki, N., G. Thanabalasingham, et al. (2006). „Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma.“ Clin Endocrinol (Oxf) **65**(4): 524-529.
- Kars, M., P. C. Souverein, et al. (2009). „Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia.“ J Clin Endocrinol Metab **94**(8): 2729-2734.
- Kawaguchi, T., Y. Ogawa, et al. (2014). „Diagnostic pitfalls of hyperprolactinemia: the importance of sequential pituitary imaging.“ BMC Res Notes **7**: 555.
- Kearns, A. E., D. C. Goff, et al. (2000). „Risperidone-associated hyperprolactinemia.“ Endocr Pract **6**(6): 425-429.
- Kelly, P. A., J. Djiane, et al. (1991). „The prolactin/growth hormone receptor family.“ Endocr Rev **12**(3): 235-251.
- Kharlip, J., R. Salvatori, et al. (2009). „Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy.“ J Clin Endocrinol Metab **94**(7): 2428-2436.
- Kinoshita, Y., S. Hama, et al. (2011). „Masked hyperprolactinemia: tumor-derived factors inhibiting prolactin secretion caused by pituitary-stalk damage.“ J Clin Neurosci **18**(12): 1651-1655.
- Koulouri, O., M. A. Auldin, et al. (2011). „Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine.“ Clin Endocrinol (Oxf) **74**(6): 744-749.
- Kumar, P., S. Singh, et al. (2009). „Chordoma with increased prolactin levels (pseudoprolactinoma) mimicking pituitary adenoma: a case report with review of the literature.“ J Cancer Res Ther **5**(4): 309-311.

- Lania, A. G., S. Ferrero, et al. (2010). „Evolution of an aggressive prolactinoma into a growth hormone secreting pituitary tumor coincident with GNAS gene mutation.“ J Clin Endocrinol Metab **95**(1): 13-17.
- Lewis, U. J., R. N. Singh, et al. (1971). „Human prolactin: isolation and some properties.“ Biochem Biophys Res Commun **44**(5): 1169-1176.
- Lim, V. S. und E. Ferrari (1981). „Hyperprolactinemia in chronic renal failure.“ Int J Artif Organs **4**(4): 152-153.
- Losa, M., P. Mortini, et al. (2002). „Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome.“ J Clin Endocrinol Metab **87**(7): 3180-3186.
- Mah, P. M. und J. Webster (2002). „Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management.“ Semin Reprod Med **20**(4): 365-374.
- Marano, R. J. und N. Ben-Jonathan (2014). „Minireview: Extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions.“ Mol Endocrinol **28**(5): 622-633.
- Martin, T. L., M. Kim, et al. (1985). „The natural history of idiopathic hyperprolactinemia.“ J Clin Endocrinol Metab **60**(5): 855-858.
- Melmed, S., F. F. Casanueva, et al. (2011). „Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline.“ J Clin Endocrinol Metab **96**(2): 273-288.
- Molitch, M. E. (2000). Prolactinoma Management. Endotext. L. J. De Groot, P. Beck-Peccoz, G. Chrousos et al. South Dartmouth (MA).
- Molitch, M. E. (2002). „Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas.“ Pituitary **5**(2): 55-65.
- Molitch, M. E. (2005). „Medication-induced hyperprolactinemia.“ Mayo Clin Proc **80**(8): 1050-1057.

- Nagy, G., J. J. Mulchahey, et al. (1988). „Autocrine control of prolactin secretion by vasoactive intestinal peptide.“ Endocrinology **122**(1): 364-366.
- Naliato, E. C., A. H. Violante, et al. (2008). „Body fat in men with prolactinoma.“ J Endocrinol Invest **31**(11): 985-990.
- Nicoll, C. (1974). „Physiological actions of prolactin.“ Handbook of physiology, section 7: Endocrinology Vol IV, part 2: 253 - 292.
- Niemczyk, S., L. Niemczyk, et al. (2012). „Basic endocrinological disorders in chronic renal failure.“ Endokrynol Pol **63**(3): 250-257.
- Nishioka, H., J. Haraoka, et al. (2002). „Gender-related differences in prolactin secretion in pituitary prolactinomas.“ Neuroradiology **44**(5): 407-410.
- Noel, G. L., R. C. Dimond, et al. (1974). „Studies of prolactin and TSH secretion by continuous infusion of small amounts of thyrotropin-releasing hormone (TRH).“ J Clin Endocrinol Metab **39**(1): 6-17.
- Nomikos, P., M. Buchfelder, et al. (2001). „Current management of prolactinomas.“ J Neurooncol **54**(2): 139-150.
- Ogra, S., A. D. Nichols, et al. (2014). „Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma.“ J Clin Neurosci **21**(5): 735-740.
- Peuskens, J., L. Pani, et al. (2014). „The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review.“ CNS Drugs **28**(5): 421-453.
- Pinzone, J. J., L. Katznelson, et al. (2000). „Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men.“ J Clin Endocrinol Metab **85**(9): 3053-3057.
- Pontiroli, A. E. und L. Falsetti (1984). „Development of pituitary adenoma in women with hyperprolactinaemia: clinical, endocrine, and radiological characteristics.“ Br Med J (Clin Res Ed) **288**(6416): 515-518.

- Prabhakar, V. K. und J. R. Davis (2008). „Hyperprolactinaemia.“ Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol **22**(2): 341-353.
- Prabhakar, V. K. und S. M. Shalet (2006). „Aetiology, diagnosis, and management of hypopituitarism in adult life.“ Postgrad Med J **82**(966): 259-266.
- Qu, X., M. Wang, et al. (2011). „Surgical outcomes and prognostic factors of transsphenoidal surgery for prolactinoma in men: a single-center experience with 87 consecutive cases.“ Eur J Endocrinol **164**(4): 499-504.
- Rabe, T., N. Reisch, et al. (2013). „Prolaktin und Hyperprolaktinämie Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V.“ J Reproduktionsmed Endokrinol, 10 (2): 101-128.
- Raber, W., A. Gessl, et al. (2003). „Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization.“ Clin Endocrinol (Oxf) **58**(2): 185-191.
- Raff, H., S. T. Sharma, et al. (2014). „Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing’s syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia.“ Compr Physiol **4**(2): 739-769.
- Rajasoorya, C., I. M. Holdaway, et al. (1994). „Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly.“ Clin Endocrinol (Oxf) **41**(1): 95-102.
- Randall, R. V., B. W. Scheithauer, et al. (1983). „Pseudoprolactinomas.“ Trans Am Clin Climatol Assoc **94**: 114-121.
- Rani, P. R., R. Maheshwari, et al. (2013). „Study of prevalence of endocrine abnormalities in primary empty sella.“ Indian J Endocrinol Metab **17**(Suppl 1): S125-126.
- Riddle, O., R. Bates, et al. (1932). „A new hormone of the anterior pituitary.“ Proc Soc Exp Biol Med: 29: 1212 - 1215.

- Rosen, T. und B. A. Bengtsson (1990). „Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism.“ Lancet **336**(8710): 285-288.
- Rosenfeld, M. G. (1991). „POU-domain transcription factors: pou-er-ful developmental regulators.“ Genes Dev **5**(6): 897-907.
- Saeger, W., D. K. Ludecke, et al. (2007). „Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry.“ Eur J Endocrinol **156**(2): 203-216.
- Saha, M. T., H. H. Saha, et al. (2002). „Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation.“ Nephron **92**(3): 735-737.
- Schäffler, A., C. Bollheimer, et al. (2013). Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag.
- Schaller, B. (2003). „Gender-related differences in non-functioning pituitary adenomas.“ Neuro Endocrinol Lett **24**(6): 425-430.
- Schaller, B. (2005). „Gender-related differences in prolactinomas. A clinicopathological study.“ Neuro Endocrinol Lett **26**(2): 152-159.
- Schlechte, J., K. Dolan, et al. (1989). „The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis.“ J Clin Endocrinol Metab **68**(2): 412-418.
- Schneider, H. J., G. Aimaretti, et al. (2007). „Hypopituitarism.“ Lancet **369**(9571): 1461-1470.
- Sheplan Olsen, L. J., L. Robles Irizarry, et al. (2012). „Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors.“ Pituitary **15**(2): 135-145.
- Shimatsu, A. und N. Hattori (2012). „Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance.“ Clin Dev Immunol **2012**: 167132.

- Sibal, L., P. Ugwu, et al. (2002). „Medical therapy of macroprolactinomas in males: I. Prevalence of hypopituitarism at diagnosis. II. Proportion of cases exhibiting recovery of pituitary function.“ Pituitary **5**(4): 243-246.
- Sievertsen, G. D., V. S. Lim, et al. (1980). „Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure.“ J Clin Endocrinol Metab **50**(5): 846-852.
- Smith, M. V. und E. R. Laws, Jr. (1994). „Magnetic resonance imaging measurements of pituitary stalk compression and deviation in patients with nonprolactin-secreting intrasellar and parasellar tumors: lack of correlation with serum prolactin levels.“ Neurosurgery **34**(5): 834-839; discussion 839.
- Smith, S., M. J. Wheeler, et al. (2002). „The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.“ J Clin Psychopharmacol **22**(2): 109-114.
- Stricker, P. und R. Grueter (1928). „Action du lobe anterieur de l’hypophyse sur la montee laiteuse.“ Compt Rend Soc Biol (Paris): 99: 1978 - 1980.
- Sughrue, M. E., E. F. Chang, et al. (2009). „Pre-operative dopamine agonist therapy improves post-operative tumor control following prolactinoma resection.“ Pituitary **12**(3): 158-164.
- Tirosh, A., C. Benbassat, et al. (2015). „Hypopituitarism patterns and prevalence among men with macroprolactinomas.“ Pituitary **18**(1): 108-115.
- Tomlinson, J. W., N. Holden, et al. (2001). „Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group.“ Lancet **357**(9254): 425-431.
- Touraine, P., G. Plu-Bureau, et al. (2001). „Long-term follow-up of 246 hyperprolactinemic patients.“ Acta Obstet Gynecol Scand **80**(2): 162-168.
- Trivedi, P., A. Gupta, et al. (2010). „Malignant prolactinoma: a rare case report.“ Neurol India **58**(5): 778-780.

- Tuchelt, H., K. Dekker, et al. (2000). „Dose-response relationship between plasma ACTH and serum cortisol in the insulin-hypoglycaemia test in 25 healthy subjects and 109 patients with pituitary disease.“ Clin Endocrinol (Oxf) **53**(3): 301-307.
- van Aken, M. O. und S. W. Lamberts (2005). „Diagnosis and treatment of hypopituitarism: an update.“ Pituitary **8**(3-4): 183-191.
- Verhelst, J., R. Abs, et al. (1999). „Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients.“ J Clin Endocrinol Metab **84**(7): 2518-2522.
- Vilar, L., M. C. Freitas, et al. (2008). „Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients.“ J Endocrinol Invest **31**(5): 436-444.
- Voicu, V., A. Medvedovici, et al. (2013). „Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences.“ Expert Opin Drug Metab Toxicol **9**(8): 955-968.
- Walsh, J. P. und P. T. Pullan (1997). „Hyperprolactinaemia in males: a heterogeneous disorder.“ Aust N Z J Med **27**(4): 385-390.
- Webster, J., G. Piscitelli, et al. (1994). „A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group.“ N Engl J Med **331**(14): 904-909.
- Weitzman, E. D., R. M. Boyar, et al. (1975). „The relationship of sleep and sleep stages to neuroendocrine secretion and biological rhythms in man.“ Recent Prog Horm Res **31**: 399-446.
- Yamaji, T., K. Shimamoto, et al. (1976). „Effect of age and sex on circulating and pituitary prolactin levels in human.“ Acta Endocrinol (Copenh) **83**(4): 711-719.

Abbildungsverzeichnis

1	MRT eines Mikroprolaktinoms und eines Makroprolaktinoms . .	5
2	Geschlechtsspezifische Symptome einer Hyperprolaktinämie . .	8
3	Differentialdiagnose der Hyperprolaktinämie	24
4	Prävalenz (%) der Differentialdiagnosen der Hyperprolaktinämie des gesamten Studienkollektivs	25
5	Prolaktinspiegel (mU/l) vor Therapiebeginn in Abhängigkeit zur Diagnose	26
6	Vergleich der Prolaktinspiegel (mU/l) in Abhängigkeit zur Ätio- logie der Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis	27
7	Vergleich der Prolaktinspiegel (mU/l): Mikroprolaktinom vs. hor- moninaktives Mikroadenom mit Begleithyperprolaktinämie . . .	29
8	Vergleich der Prolaktinspiegel (mU/l): Makroprolaktinom vs. hor- moninaktives Makroadenom vs. parasellärer Tumor mit Begleit- hyperprolaktinämie	30
9	Vergleich der Prolaktinspiegel (mU/l): Mikroprolaktinom vs. Ma- kroprolaktinom	30
10	Altersverteilung entsprechend der Differentialdiagnosen	32
11	Altersverteilung entsprechend der Differentialdiagnosen ohne Tumornachweis	33
12	BMI im geschlechtsspezifischen Vergleich von Patienten mit ei- nem Mikro- bzw. Makroprolaktinom	34
13	geschlechtsspezifische Häufigkeit der Symptome eines hypogo- nadotropen Hypogonadismus bei Diagnosesicherung und im Be- handlungsverlauf	38
14	geschlechtsspezifischer Vergleich der Galaktorrhoe vor Thera- pie und bei Letztkonsultation	38
15	Häufigkeit von Kopfschmerzen und Sehstörungen vor Therapie- beginn in Abhängigkeit zur Tumorgroße	39
16	Patientenanzahlen (%) ohne, mit partieller bzw. kompletter HVL- Insuffizienz bei Patienten mit einem Makro- bzw. Mikroprolakti- nom	40
17	Prolaktinspiegel (mU/l) bei Patienten mit behobener und fortbe- stehender gonadaler Insuffizienz bei Letztkonsultation	41
18	Häufigkeit der angewandten Therapiemethoden	44

19	Vergleich der gestellten Indikationen einer Operation des Prolaktinoms	45
20	Erkrankungsremission mit Therapiebeendigung im Verlauf, Vergleich Mikro- vs. Makroprolaktinom	46
21	Prolaktinspiegel (mU/l) vor Therapiebeginn und bei Letztkonsultation in Abhängigkeit zur Größe des Prolaktinoms (logarithmische Skala)	47
22	Patientenanzahl (%) mit Normalisierung der Prolaktinspiegel bei Letztkonsultation im Gesamtkollektiv und in Abhängigkeit zur TumorgroÙe	47
23	Reduktion der TumorgroÙe (%) unter Therapie, unabhängig von der Behandlungsmethode und unter medikamentöser Monotherapie	48

Tabellenverzeichnis

1	Medikamente, die eine Hyperprolaktinämie verursachen können	7
2	Charakteristik der Dopaminagonisten zur Behandlung des Prolaktinoms	12
3	Referenzbereiche der Hormonwerte des Universitätsklinikums Jena	19
4	Prävalenz (%) in Abhängigkeit von Diagnose und Höhe des Prolaktinspiegels (mU/l)	28
5	Geschlechtsverteilung entsprechend der Differentialdiagnosen .	31
6	Geschlechtsspezifische Altersverteilung entsprechend der Diagnose	33
7	Geschlechts- und Altersverteilung entsprechend der Tumorgroße	36
8	Prävalenz einer HVL-Insuffizienz mit Angabe der entsprechenden Hormonstörung: Vergleich Makro- und Mikroprolaktinom .	43
9	Normbereiche des Universitätsklinikums Jena von IGF-1 (ng/ml) entsprechend Alter und Geschlecht	96

Anhang

Tabelle 9: Normbereiche des Universitätsklinikums Jena von IGF-1 (ng/ml) entsprechend Alter und Geschlecht

IGF-1 weiblich				IGF-1 männlich			
Alters- bereich (Jahre)	Norm- bereich (ng/l)	Alters- bereich (Jahre)	Norm- bereich (ng/l)	Alters- bereich (Jahre)	Norm- bereich (ng/l)	Alters- bereich (Jahre)	Norm- bereich (ng/l)
0-1	20-159	16-17	123-546	0-1	18-179	16-17	113-566
1-2	23-177	17-18	114-493	1-2	22-204	17-18	109-527
2-3	27-198	18-19	105-441	2-3	25-224	18-19	104-484
3-4	32-223	19-20	97-398	3-4	28-241	19-20	98-442
4-5	36-246	20-25	84-323	4-5	32-259	20-25	83-344
5-6	41-269	25-30	77-271	5-6	36-281	25-30	75-274
6-7	48-299	30-35	73-244	6-7	41-311	30-35	71-241
7-8	56-339	35-40	68-225	7-8	49-351	35-40	69-226
8-9	68-396	40-45	62-205	8-9	58-401	40-45	64-210
9-10	83-465	45-50	56-194	9-10	69-458	45-50	59-201
10-11	99-537	50-55	53-191	10-11	82-516	50-55	56-201
11-12	115-598	55-60	45-173	11-12	93-567	55-60	51-194
12-13	126-637	60-65	41-168	12-13	103-603	60-65	47-191
13-14	133-647	65-70	39-168	13-14	111-620	65-70	45-194
14-15	134-631	70-75	36-166	14-15	115-638	70-75	42-187
15-16	130-595	75-80	35-168	15-16	115-598	75-80	39-184

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei Frau Priv.-Doz. Dr. med. habil. Wilgard Battefeld für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung und die fachlichen Ratschläge sowohl bei der Datenerhebung und -auswertung als auch bei der Erstellung der Dissertation bedanken.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Heike Hoyer für die statistische Beratung sowie Herrn Priv.-Doz. Dr. Klas Böer für die freundliche Bereitstellung der Informationen über die Laboratoriumsdiagnostik am Universitätsklinikum Jena.

Bei dem Team der Station für Endokrinologie und Diabetologie möchte ich mich für die Hilfe bei jeglichen technischen Problemen bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht aus tiefstem Herzen an meine Eltern, meine Brüder sowie an weitere Familienmitglieder und meine wunderbaren Freunde, die mir mit ihrer bedingungslosen, liebevollen Unterstützung, ihrer Geduld und ihrer Motivation überhaupt erst ermöglichten diese Arbeit zu erstellen.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Carolin Koeck, geb. am 03. März 1991 in Stollberg/Erz., dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Frau Priv.-Doz. Dr. med. habil. Wilgard Battefeld

Frau Dr.-Ing., M.Sc. Epidemiology Heike Hoyer

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Carolin Koeck